



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 808**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03767958 .6**
86 Fecha de presentación : **03.12.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1585746**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Derivados de naftiridina y su uso como fungicidas.**

30 Prioridad: **23.12.2002 GB 0230018**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **Syngenta Limited**
European Regional Centre Priestley Road
Surrey Research Park
Guildford Surrey GU2 7YH, GB
Syngenta Participations AG.

72 Inventor/es: **Crowley, Patrick Jelf;**
Dobler, Markus;
Mueller, Urs y
Williams, John

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 280 808 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).

ES 2 280 808 T3

DESCRIPCIÓN

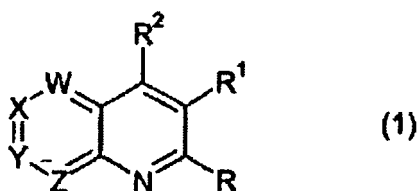
Derivados de naftiridina y su uso como fungicidas.

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de naftiridinas, a procedimientos para su preparación, a ciertos compuestos químicos intermedios usados en su preparación, a composiciones que contienen tales derivados y a métodos de uso de los mismos para controlar hongos, especialmente infecciones fúngicas en plantas.

10 Los derivados de s-1,2,4-triazol[1,5-a]pirimidina con sistema de anillo 5,6 y que contiene nitrógeno han sido dados a conocer en la bibliografía de patentes como de utilidad en el control de hongos fitopatógenos. Ejemplos de recientes publicaciones de patentes incluyen EP-A-1249452, WO 02/051845, WO 02/083676, WO 02/083677, WO 02/088125, WO 02/088126, WO 02/088127. La actividad fungicida en plantas de ciertos derivados de naftiridinas se describe en EP-A-0410762 y US 4801592. Otros derivados de naftiridina se describen, por ejemplo, en WO 92/07468 y US 5258356 como herbicidas y en WO 93/13097 y WO 92/22533 para aplicaciones farmacéuticas. Los derivados de naftiridinas son también conocidos en la bibliografía química en general, por ejemplo, en Synthetic Communications (2003), 33(1), 73; Indian Journal of Chemistry, Section B (2002), 41B(10), 2194; Farmaco (2002), 57(8), 631; Farmaco (2001), 56(4), 311; Farmaco (2000), 55(9-10), 603; Arch. Pharm. (1957), 290, 136; Farmaco, Edizione Scientifica (1979), 34(2), 165; Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1974), (4), 134; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 (1996), (12), 1359; Journal of Organic Chemistry (1972), 37(20), 3101; Journal of Medicinal Chemistry (1973), 16(7), 849; Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1974), (4), 134; y el European Journal of Medicinal Chemistry (200), 35(11), 1021-1035.

25 La presente invención está relacionada con la provisión de nuevas y alternativas naftiridinas para combatir enfermedades fitopatógenas en plantas y en cosechas de alimentos ya recolectadas.

De este modo, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (1):



en donde

40 uno de W, X, Y y Z es N y los otros son CR⁸;

R⁸ es H, halo, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalquilo 1-4C con la condición de que cuando X es CH, Z es N, R es NHNH₂, R¹ es fenilo y R² es Cl, W e Y no son ambos CCH₃;

45 uno de R y R² es NR³R⁴ y el otro es halo, alquilo 1-8C, alcoxi 1-8C, alquil(1-8C)tio, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C o ciano;

R¹ es arilo, heteroarilo, morfolino, piperidino o pirrolidino;

50 R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-6C, heteroarilo, heteroarilalquilo 1-8C, NR⁵R⁶ con la condición de que ambos R³ y R⁴ no son H o NR⁵R⁶, o

55 R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 3-7C o alquenileo 3-7C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo); y

60 R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

65 estando cualquiera de los grupos o mitades (distintos de R⁸) alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, alquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

ES 2 280 808 T3

estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, alcoxi 1-6C, alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^{'''}R^{''''}, -NHCOR^{'''}, -NHCONR^{'''}R^{''''}, -CONR^{'''}R^{''''}, -SO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -COR^{'''}, -CR^{'''}=NR^{''''} o -N=CR^{'''}R^{''''}, en donde R^{'''} y R^{''''} son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C.

La invención incluye un compuesto de fórmula general (1) como se acaba de definir excepto que: los grupos alcoxi 1-8C y alquil(1-8C)tio quedan excluidos como valores de R y R²; los grupos alqueno 7C y alqueno 3-7C quedan excluidos como cadenas formadas por R³ y R⁴; la cadena 3-6C que puede formar R³ y R⁴ puede estar solo opcionalmente sustituida con uno o más grupos metilo; los anillos tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido y piperazina quedan excluidos como anillos que pueden formar R³ y R⁴; el grupo trialquil(1-4C)sililo queda excluido como sustituyente de cualquier grupo o mitad alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo y cualquier anillo morfolina, piperidina o pirrolidina está insustituido.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros) o como mezclas de los mismos. También pueden existir como diastereoisómeros en virtud de la rotación restringida alrededor de un enlace. Sin embargo, las mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros pueden ser separadas en isómeros individuales o pares de isómeros y esta invención abarca dichos isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones. Cabe esperar que para cualquier producto dado, uno de los isómeros puede ser más funcionalmente activo que otro.

Salvo que se indique lo contrario, los grupos alquilo y las mitades alquilo de alcoxi, alquiltio, etc, contienen de 1 a 8, adecuadamente de 1 a 6 y generalmente de 1 a 4, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Ejemplos son metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, sec-, iso- y terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Los grupos cicloalquilo contienen de 3 a 8, normalmente de 3 a 6, átomos de carbono que incluyen grupos bicicloalquilo tal como el grupo biciclo[2,2,1]heptilo. Los grupos o mitades haloalquilo son normalmente triclorometilo o trifluormetilo o contienen un grupo terminal triclorometilo o trifluormetilo.

Salvo que se indique lo contrario, las mitades alqueno y alquino también contienen de 2 a 8, adecuadamente de 2 a 6 y normalmente de 2 a 4, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Ejemplos son alilo, 2-metilalilo y propargilo. Sustituyentes opcionales incluyen halo, normalmente fluor. Un ejemplo de alqueno halo-sustituido es 3,4,4-trifluor-n-butenilo.

Halo incluye fluor, cloro, bromo y yodo. Del modo más usual es fluor, cloro o bromo y normalmente fluor o cloro.

Arilo es normalmente fenilo pero también incluye naftilo, antrilo y fenantrilo.

Heteroarilo es normalmente un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos de O, N o S, que puede estar condensado a uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos diferentes, tal como un anillo benceno. Ejemplos son los grupos tienilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazonilo, triazinilo, benzofurilo, benzotienilo, dibenzofurilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolinilo y quinoxalinilo y, cuando resulte apropiado, sus N-óxidos.

Los sistemas de anillo 6,6 abarcados por la fórmula general (1) son 1,8-naftiridinas (en donde W, X e Y son todos ellos CR⁸ y Z es N), 1,7-naftiridinas (en donde W, X y Z son todos ellos CR⁸ e Y es N), 1,6-naftiridinas (en donde W, Y y Z son todos ellos CR⁸ y X es N) y 1,5-naftiridinas (en donde X, Y y Z son todos ellos CR⁸ y W es N). De particular interés son las 1,8-naftiridinas.

R⁸ que puede ser el mismo o diferente para los tres valores CR⁸ de W, X, Y y Z, es H, halo (por ejemplo bromo), alquilo 1-4C (por ejemplo metilo), alcoxi 1-4C (por ejemplo metoxi) o haloalquilo 1-4C (por ejemplo difluormetilo). Normalmente R⁸ será H. Sin embargo, de particular interés son los compuestos que contienen un anillo 3-bromo-1,8-naftiridina (es decir, en donde W e Y son CH, X es CBr y Z es N).

Uno de R y R², preferentemente R² es NR³R⁴. El otro es habitualmente halo, en especial cloro o flúor. En el caso del sistema de anillo de 1,8-naftiridina, los compuestos más activos son aquellos en donde R² es NR³R⁴, R³ es normalmente alquilo 1-8C (por ejemplo etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo (el isómero S o R o el racemato) y terc-butilo), haloalquilo 1-8C (por ejemplo 2,2,2-trifluoretilo, 2,2,2-trifluor-1-metiletilo (el isómero S o R o el racemato), 3,3,3-trifluorpropilo y 4,4,4-trifluorbutilo), hidroxialquilo 1-8C (por ejemplo hidroxietilo), alcoxi(1,4C)alquilo 1-8C (por ejemplo metoximetilo y metoxi-iso-butilo), alcoxi(1-4C)haloalquilo 1-8C (por ejemplo 2-metoxi-2-trifluor-metiletilo), trialquil(1-4C)sililalquilo 1-6C (por ejemplo, trimetilsililmetilo), alquil(1-4C)carbonilalquilo 1-8C (por

ES 2 280 808 T3

ejemplo 1-acetiletilo y 1-terc-butilcarboniletilo), alquil(1-4C)carbonilhaloalquilo 1-8C (por ejemplo, 1-acetil-2,2,2-trifluoretilo), fenilalquilo 1-4C (por ejemplo bencilo), alqueno 2-8C (por ejemplo alilo y metilalilo), haloalqueno 2-8C (por ejemplo 3-metil-4,4-difluorbut-3-enilo), alquinilo 2-8C (por ejemplo propargilo), cicloalquilo 3-8C (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo) opcionalmente sustituido con cloro, fluor o metilo, cicloalquil (3-8C)alquilo 1-4C (por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo), fenilamino, piperidino o morfolino, estando el anillo fenilo de fenilalquilo o fenilamino opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo (normalmente fluor, cloro o bromo), alquilo 1-4C (normalmente metilo), haloalquilo 1-4C (normalmente trifluormetilo), alcoxi 1-4C (normalmente metoxi) y haloalcoxi 1-4C (normalmente trifluormetoxi). R⁴ es normalmente H, alquilo 1-4C (por ejemplo etilo y n-propilo), haloalquilo 1-4C (por ejemplo 2,2,2-trifluoretilo) o amino. Alternativamente, R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 4-6C opcionalmente sustituida con metilo, por ejemplo 3-metilpentileno, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo de morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo de piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo), en donde los anillos de morfolina o piperazina están opcionalmente sustituidos con metilo.

Normalmente R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno, en particular átomos de fluor y cloro y especialmente átomos de fluor o con uno a tres sustituyentes elegidos entre halo (por ejemplo fluor y cloro), alquilo 1-4C (por ejemplo metilo), haloalquilo 1-4C (por ejemplo trifluormetilo), alcoxi 1-4C (por ejemplo metoxi) o haloalcoxi 1-4C (por ejemplo trifluormetoxi). Ejemplos son 2,6-difluorfenilo, 2-flúor-6-clorofenilo, 2,5,6-trifluorfenilo, 2,4,6-trifluorfenilo, 2,6-difluor-4-metoxifenilo, pentafluorfenilo, 2,3,5,6-tetrafluorfenilo, 2-cloro-4,6-difluorfenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, pentaclorofenilo, 2-flúor-4,6-diclorofenilo, 4-flúor-2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-flúor-6-bromofenilo, 2-bromo-4,6-difluorfenilo, 2-flúor-6-metilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-flúor-6-metoxifenilo, 2-trifluormetilfenilo, 2-flúor-6-trifluormetilfenilo, 2,6-di-(trifluormetil)fenilo, 2-cloro-6-trifluormetilfenilo, 2,4-difluor-6-trifluormetilfenilo, 2,4-difluor-6-metoxifenilo y 2,4-difluor-6-metilfenilo.

También son de particular interés los compuestos en donde R¹ es piridilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro átomos de halógeno o con uno a tres sustituyentes elegidos entre halo (por ejemplo fluor y cloro), alquilo 1-4C (por ejemplo metilo), haloalquilo 1-4C (por ejemplo trifluormetilo), alcoxi 1-4C (por ejemplo metoxi) o haloalcoxi 1-4C (por ejemplo trifluormetoxi). Ejemplos son 2,4-difluorpirid-3-ilo, 3,5-difluorpirid-4-ilo, tetrafluorpirid-4-ilo, 3-fluorpirid-2-ilo, 4-fluorpirid-3-ilo, 3-fluorpirid-4-ilo, 2-fluorpirid-3-ilo, 2,4,6-trifluorpirid-3-ilo, 3,5-difluorpirid-2-ilo, 2,6-difluorpirid-3-ilo, 2,4-difluor-6-metoxipirid-3-ilo, 2-flúor-4-cloropirid-3-ilo, 3-flúor-5-cloropirid-4-ilo, 2-cloro-4-fluorpirid-3-ilo, 2,4-dicloropirid-3-ilo, 3-cloropirid-2-il I, 4-cloropirid-3-ilo, 3-cloropirid-4-ilo, 2-cloropirid-3-ilo, 3-trifluormetilpirid-2-ilo, 4-trifluormetilpirid-3-ilo, 3,5-dicloropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-3-ilo, 3-trifluormetilpirid-4-ilo, 2-trifluormetilpirid-3-ilo, 2-flúor-4-trifluormetilpirid-3-ilo, 3-flúor-5-trifluormetilpirid-4-ilo, 4-flúor-2-trifluormetilpirid-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 3,5-dicloropirid-4-ilo, 3-cloro-6-trifluormetilpirid-2-ilo, 3-flúor-6-trifluormetilpirid-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo y pirid-4-ilo.

También son de particular interés los compuestos en donde R¹ es 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo (por ejemplo fluor y cloro), alquilo 1-4C (por ejemplo metilo), haloalquilo 1-4C (por ejemplo trifluormetilo), alcoxi 1-4C (por ejemplo metoxi) o haloalcoxi 1-4C (por ejemplo trifluormetoxi). Ejemplos son 3-fluortien-2-ilo, 3-clorotien-2-ilo, 2,4-difluortien-3-ilo, 2,4-diclorotien-3-ilo y 2,4,5-triclorotien-3-ilo.

Ejemplos de otros valores de R¹ de especial interés son piperidino y morfolino insustituidos, 2-metilpiperidino, 2,6-dimetilpiperidino y 2,6-dimetilmorfolino.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) en donde uno de W, X, Y y Z es N y los otros son CR⁸;

R⁸ es H, halo, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalquilo 1-4C con la condición de que cuando X es CH, Z es N, R es NHNH₂, R¹ es fenilo y R² es Cl, W e Y no son ambos CCH₃;

uno de R y R² (preferentemente R²) es NR³R⁴ y el otro es halo;

R¹ es arilo, heteroarilo, morfolino, piperidino o pirrolidino;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo 1-8C, alqueno 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-6C, heteroarilo, heteroarilalquilo 1-8C, NR⁵R⁶ con la condición de que ambos R³ y R⁴ no son H o NR⁵R⁶, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 3-7C o alqueno 3-7C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo); y

ES 2 280 808 T3

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

5 estando cualquiera de los grupos o mitades (distintos de R⁸) alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, trialquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

10 estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

15 estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alquenilo 2-6C, alquinilo 2-6C, alcoxi 1-6C, alquenal(2-6C)oxi, alquinal(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^{'''}R^{''''}, -NHCOR^{'''}, -NHCONR^{'''}R^{''''}, -CONR^{'''}R^{''''}, -SO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -COR^{'''}, -CR^{'''}=NR^{''''} o -N=CR^{'''}R^{''''}, en donde R^{'''} y R^{''''} son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C. De particular interés son los compuestos en donde W, X e Y son CH y Z es N.

20 La invención incluye un compuesto de fórmula general (1) como se acaba de definir excepto que: los grupos alquilenos 7C y alquilenos 3-7C quedan excluidos como cadenas formadas por R³ y R⁴; la cadena 3-6C que puede formar R³ y R⁴ puede estar solo opcionalmente sustituida con uno o más grupos metilo; los anillos tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido y piperazina quedan excluidos como anillos que pueden formar R³ y R⁴; el grupo trialquil(1-4C)sililo queda excluido como sustituyente de cualquier grupo o mitad alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo y cualquier anillo morfolina, piperidina o pirrolidina está insustituido.

30 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) en donde

uno de W, X, Y y Z es N y los otros son CR⁸;

35 R⁸ es H, halo, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalquilo 1-4C con la condición de que cuando X es CH, Z es N, R es NHNH₂, R¹ es fenilo y R² es Cl, W e Y no son ambos CCH₃;

uno de R y R² (preferentemente R²) es NR³R⁴ y el otro es halo;

R¹ es arilo, heteroarilo, morfolino, piperidino o pirrolidino;

40 R³ es alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alquenilo 2-4C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C o fenilamino en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

45 R⁴ es H, alquilo 1-4C o amino, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquilenos 4-6C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

50 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquil 1-4C (especialmente N-metilo); y

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

55 estando cualquiera de los grupos o mitades (distintos de R⁸) alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, trialquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

60 estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alquenilo 2-6C, alquinilo 2-6C, alcoxi 1-6C, alquenal(2-6C)oxi, alquinal(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^{'''}R^{''''}, -NHCOR^{'''}, -NHCONR^{'''}R^{''''}, -CONR^{'''}R^{''''}, -SO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -COR^{'''}, -CR^{'''}=NR^{''''} o -N=CR^{'''}R^{''''}, en donde R^{'''} y R^{''''} son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil

ES 2 280 808 T3

(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C. De particular interés son los compuestos en donde W, X e Y son CH y Z es N.

La invención incluye un compuesto de fórmula general (1) como se acaba de definir excepto que: la cadena 3-6C que puede formar R³ y R⁴ puede estar solo opcionalmente sustituida con uno o más grupos metilo; los anillos tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido y piperazina quedan excluidos como anillos que pueden formar R³ y R⁴; el grupo trialquil(1-4C)sililo queda excluido como sustituyente de cualquier grupo o mitad alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo y cualquier anillo morfolina, piperidina o pirrolidina está insustituido.

Según otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) en donde uno de W, X, Y y Z es N y los otros son CR⁸;

R⁸ es H, halo, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalquilo 1-4C con la condición de que cuando X es CH, Z es N, R es NHNH₂, R¹ es fenilo y R² es Cl, W e Y no son ambos CCH₃;

uno de R y R² es NR³R⁴ y el otro es halo, alquilo 1-8C, alcoxi 1-8C, alquil(1-8C)tio, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C o ciano;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-6C, heteroarilo, heteroarilalquilo 1-8C, NR⁵R⁶ con la condición de que ambos R³ y R⁴ no son H o NR⁵R⁶, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquilenilo 3-7C o alquenilenilo 3-7C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquil 1-4C (especialmente N-metilo); y

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

estando cualquiera de los grupos o mitades (distintos de R⁸) alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, trialquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alquenilo 2-6C, alquinilo 2-6C, alcoxi 1-6C, alquenil(2-6C)oxi, alquil(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR⁷R⁸, -NHCOR⁷, -NHCONR⁷R⁸, -CONR⁷R⁸, -SO₂R⁷, -OSO₂R⁷, -OSO₂R⁸, -COR⁷, -CR⁷=NR⁸ o -N=CR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C. De particular interés son los compuestos en donde W, X e Y son CH y Z es N.

La invención incluye un compuesto de fórmula general (1) como se acaba de definir excepto que: los grupos alcoxi 1-8C y alquil(1-8C)tio quedan excluidos como valores de R y R²; los grupos alquilenilo 7C y alquenilenilo 3-7C quedan excluidos como cadenas formadas por R³ y R⁴; la cadena 3-6C que puede formar R³ y R⁴ puede estar solo opcionalmente sustituida con uno o más grupos metilo; los anillos tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido y piperazina quedan excluidos como anillos que pueden formar R³ y R⁴; el grupo trialquil(1-4C)sililo queda excluido como sustituyente de cualquier grupo o mitad alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo y cualquier anillo morfolina, piperidina o pirrolidina está insustituido.

Según otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) en donde uno de W, X, Y y Z es N y los otros son CR⁸;

R⁸ es H, halo (por ejemplo fluor, cloro o bromo), alquilo 1-4C (por ejemplo metilo), alcoxi 1-4C (por ejemplo metoxi) o haloalquilo 1-4C (por ejemplo trifluorometilo), con la condición de que cuando X es CH, Z es N, R es NHNH₂, R¹ es fenilo y R² es Cl, W e Y no son ambos CCH₃;

ES 2 280 808 T3

R es halo (por ejemplo fluor, cloro o bromo), alquilo 1-4C (por ejemplo metilo), alcoxi 1-4C (por ejemplo metoxi) o ciano;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno o con uno a tres sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, o piperidino o morfolino ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo;

R² es NR³R⁴;

R³ es alquilo 1-8C, haloalquilo 1-8C, hidroxialquilo 1-8C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-8C, alcoxi(1-4C)haloalquilo 1-8C, alquil(1-4C)sililalquilo 1-6C, alquil(1-4C)carbonilalquilo 1-8C, alquil(1-4C)carbonilhaloalquilo 1-8C, fenilalquilo 1-4C, alqueno 2-8C, haloalqueno 2-8C, alquino 2-8C, cicloalquilo 3-8C opcionalmente sustituido con cloro, fluor o metilo, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-4C, fenilamino, piperidino o morfolino, estando el anillo fenilo de fenilalquilo o fenilamino opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

R⁴ es H, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C o amino, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 3-7C o alqueno 3-7C opcionalmente sustituida con metilo, o

junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo de morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo de piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo), en donde los anillos de morfolina o piperazina están opcionalmente sustituidos con metilo. De particular interés son los compuestos en donde W, X e Y son CH y Z es N.

Según otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula general (1) en donde

uno de W, X, Y y Z es N o los otros son CR⁸;

R⁸ es H, halo, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalquilo 1-4C;

R es halo;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C;

R² es NR³R⁴;

R³ es alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alqueno 2-4C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C o fenilamino en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

R⁴ es H, alquilo 1-4C o amino, o R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 4-6C opcionalmente sustituida con metilo o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo de morfolina. De particular interés son los compuestos en donde W, X e Y son CH y Z es N.

En las siguientes tablas 1 a 126 se ilustran compuestos que forman parte de la presente invención. Los datos caracterizantes se ofrecen más adelante en los ejemplos y en la tabla 132.

ES 2 280 808 T3

En la tabla 1 los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W, X e Y son CH, Z es N, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y R³ y R⁴ son como se indican en la tabla

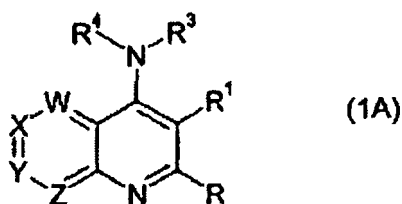


TABLA 1

Comp. No.	R ³	R ⁴	Comp. No.	R ³	R ⁴
1	C ₂ H ₅	H	19	ciclo-C ₄ H ₇ CH ₂	H
2	n-C ₃ H ₉	H	20	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	
3	i-C ₃ H ₇	H	21	ciclo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	H
4	n-C ₄ H ₉	H	22	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	
5	t-C ₄ H ₉	H	23	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	H
6	CH ₂ =CHCH ₂	H	24	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	H
7	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	H	25	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	H
8	CF ₃ CH ₂	H	26	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
9	CF ₃ CH ₂ CH ₂	H	27	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
10	CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	28	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	C ₂ H ₅
11	CF ₃ (CH ₃)CH	H	29	CF ₃ CH ₂	C ₂ H ₅
12	(S)-CF ₃ (CH ₃)CH	H	30	C ₂ H ₅	NH ₂
13	(R)-CF ₃ (CH ₃)CH	H	31	n-C ₃ H ₇	NH ₂
14	ciclo-C ₃ H ₅	H	32	i-C ₃ H ₇	NH ₂
15	ciclo-C ₄ H ₇	H	33	n-C ₄ H ₉	NH ₂
16	ciclo-C ₅ H ₉	H	34	CH ₂ =CHCH ₂	NH ₂
17	ciclo-C ₆ H ₁₁	H	35	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	NH ₂
18	ciclo-C ₃ H ₅ CH ₂	H	36	CF ₂ =CFCH ₂ CH ₂	NH ₂

ES 2 280 808 T3

Comp. No.	R ³	R ⁴
37	CF ₃ CH ₂	NH ₂
38	CF ₃ CH ₂ CH ₂	NH ₂
39	CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	NH ₂
40	4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ NH	H
41	4-F-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ NH	H
42	C ₆ H ₅ NH	H
43	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ NH	H
44	4-Br-C ₆ H ₄ NH	H
45	2-F-C ₆ H ₄ NH	H
46	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	H
47	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	H
48	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	H
49	4-CF ₃ O-C ₆ H ₃ NH	H
50	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	H
51	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	H
52	2-Br-C ₆ H ₄ NH	H
53	2-Cl-C ₆ H ₄ NH	H
54	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ NH	H
55	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃ NH	H
56	3-Cl-C ₆ H ₄ NH	H
57	CH ₃	H
58	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H
59	(CH ₃) ₂ CCH ₂	H
60	(CH ₃) ₂ C(CH ₃)CH	H
61	CH ₃ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	H
62	CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	H
63	(S)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	H
64	(R)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	H
65	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CH	H
66	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃ CH ₂)CH	H
67	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH	H
68	(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	H
69	(S)-(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	H
70	(R)-(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	H
71	HC=C(CH ₃)CH ₂	H
72	CH ₂ =CH(CH ₃ CH ₂)CH	H
73	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	H
74	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	H
75	(S)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	H
76	(R)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	H
77	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	H
78	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	H
79	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	H
80	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH ₂	H
81	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CH ₃)-CH	H

Comp. No.	R ³	R ⁴
82	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CF ₃)-CH	H
83	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	H
84	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	H
85	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CH ₃)-CH	H
86	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CF ₃)-CH	H
87	(S)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ -(CF ₃)CH	H
88	(R)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ -(CF ₃)CH	H
89	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH-(CH ₃)CH ₂	H
90	(CH ₃) ₂ CCH ₂ (CH ₃)CH	H
91	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃)C	H
92	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃ CH ₂)-CH	H
93	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)-CH	H
94	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)-CHCH ₂	H
95	CF ₂ =CFCH ₂ CH ₂	H
96	CF ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	H
97	CF ₃ CF ₂ CH ₂ CH ₂	H
98	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CH ₂	H
99	CF ₂ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₂	H
100	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
101	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(CH ₃)CH	H
102	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-CHCH ₂	H
103	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -CH ₂	H
104	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH-(CH ₃)CH	H
105	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ (CH ₃)C H	H
106	HOCH ₂ CH ₂	H
107	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	H
108	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃)CH	H
109	CH ₃ OCH ₂ (CF ₃)CH	H
110	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃) ₂ C	H
111	CH ₃ O(CH ₃)CHCH ₂	H
112	CH ₃ O(CH ₃)CH(CH ₃)CH	H
113	HC≡CCH ₂	H
114	CH ₃ ≡CCH ₂	H
115	HC≡CCH ₂ CH ₂	H
116	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	H
117	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	H
118	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	H
119	C ₆ H ₅ CH ₂	H

65

Comp. No.	R ³	R ⁴
120	C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	H
121	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H
122	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H
123	4-F-C ₆ H ₃ (CH ₃)CH	H
124	4-Cl-C ₆ H ₃ (CH ₃)CH	H
125	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H
126	4-F-C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	H
128	1-pirrolidino	H
129	ciclo-C ₃ H ₉ CH ₂	H
130	biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	H
131	1-CH ₃ -ciclopropilo	H
132	cis-2-CH ₃ -ciclopropilo	H
133	trans-2-CH ₃ -ciclopropilo	H
134	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopropilo	H
135	1-CH ₃ -ciclobutilo	H
136	cis-2-CH ₃ -ciclobutilo	H
137	trans-2-CH ₃ -ciclobutilo	H
138	cis-3-CH ₃ -ciclobutilo	H
139	trans-3-CH ₃ -ciclobutilo	H
140	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	H
141	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	H
142	1-CH ₃ -ciclopentilo	H
143	cis-2-CH ₃ -ciclopentilo	H
144	trans-2-CH ₃ -ciclopentilo	H
145	cis-3-CH ₃ -ciclopentilo	H
146	trans-3-CH ₃ -ciclopentilo	H
147	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	H
148	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	H
149	1-CH ₃ -ciclohexilo	H
150	cis-2-CH ₃ -ciclohexilo	H
151	trans-2-CH ₃ -ciclohexilo	H
152	cis-3-CH ₃ -ciclohexilo	H
153	trans-3-CH ₃ -ciclohexilo	H
154	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	H
155	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	H
156	cis-4-CH ₃ -ciclohexilo	H
157	trans-4-CH ₃ -ciclohexilo	H
158	4,4-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	H
159	4-(CH ₃) ₂ C-ciclohexilo	H
160	-(CH ₂) ₃ -	
161	-(CH ₂) ₄ -	
162	-(CH ₂) ₅ -	
163	-(CH ₂) ₆ -	
164	-(CH ₂) ₂ (CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂ -	
165	-(CH ₃)CH(CH ₂) ₂ -	

Comp. No.	R ³	R ⁴
166	-(CH ₃)CH(CH ₂) ₃ -	
167	-(CH ₃)CH(CH ₂) ₄ -	
168	-(CH ₃)CH(CH ₂) ₅ -	
169	-CH ₂ CH=CH(CH ₂) ₂ -	
170	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	
171	-(CH ₂) ₂ NCH ₃ (CH ₂) ₂ -	
172	-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	
173	-(CH ₂) ₂ SO(CH ₂) ₂ -	
174	-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	
175	-CH ₂ (CH ₃)CHO(CH ₃)CHCH ₂ -	
176	C ₂ H ₅	CH ₃
177	n-C ₃ H ₇	CH ₃
178	i-C ₃ H ₇	CH ₃
179	n-C ₄ H ₉	CH ₃
180	i-C ₄ H ₉	CH ₃
181	CH ₂ =CHCH ₂	CH ₃
182	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CH ₃
183	CF ₃ CH ₂	CH ₃
184	CF ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃
185	CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃
186	CF ₃ (CH ₃)CH	CH ₃
187	(S)-CF ₃ (CH ₃)CH	CH ₃
188	(R)-CF ₃ (CH ₃)CH	CH ₃
189	ciclo-C ₃ H ₅	CH ₃
190	ciclo-C ₄ H ₇	CH ₃
191	ciclo-C ₅ H ₉	CH ₃
192	ciclo-C ₆ H ₁₁	CH ₃
193	ciclo-C ₃ H ₅ CH ₂	CH ₃
194	ciclo-C ₄ H ₇ CH ₂	CH ₃
195	ciclo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	CH ₃
196	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃
197	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃
198	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃
199	ciclo-C ₇ H ₁₃	CH ₃
200	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CH ₃
201	CF ₃ CH ₂	CH ₃
202	4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ NH	CH ₃
203	4-F-C ₆ H ₄ NH	CH ₃
204	C ₆ H ₅ NH	CH ₃
205	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ NH	CH ₃
206	4-Br-C ₆ H ₄ NH	CH ₃
207	2-F-C ₆ H ₄ NH	CH ₃
208	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	CH ₃
209	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CH ₃
210	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	CH ₃

Comp. No.	R ³	R ⁴
211	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CH ₃
212	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CH ₃
213	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CH ₃
214	2-Br-C ₆ H ₄ NH	CH ₃
215	2-Cl-C ₆ H ₄ NH	CH ₃
216	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ NH	CH ₃
217	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃ NH	CH ₃
218	3-Cl-C ₆ H ₄ NH	CH ₃
219	CH ₃	CH ₃
220	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃
221	(CH ₃) ₂ CCH ₂	CH ₃
222	(CH ₃) ₂ C(CH ₃)CH	CH ₃
223	CH ₃ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	CH ₃
224	CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
225	(S)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
226	(R)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
227	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CH	CH ₃
228	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃ CH ₂)CH	CH ₃
229	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH	CH ₃
230	(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	CH ₃
231	(S)-(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	CH ₃
232	(R)-(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	CH ₃
233	HC=C(CH ₃)CH ₂	CH ₃
234	CH ₂ =CH(CH ₃ CH ₂)CH	CH ₃
235	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃
236	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
237	(S)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
238	(R)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
239	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	CH ₃
240	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	CH ₃
241	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	CH ₃
242	(CH ₃) ₂ CCH ₂ CH ₂	CH ₃
243	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CH ₃)-CH	CH ₃
244	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CF ₃)-CH	CH ₃
245	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	CH ₃
246	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	CH ₃
247	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ -(CH ₃)CH	CH ₃
248	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
249	(S)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ -(CF ₃)CH	CH ₃
250	(R)-CH ₃ (CH ₃)HCH ₂ -(CF ₂)CH	CH ₃
251	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃

Comp. No.	R ³	R ⁴
252	(CH ₃) ₂ CCH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃
253	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃)CH	CH ₃
254	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃ CH ₂)-CH	CH ₃
255	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)-CH	CH ₃
256	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CHCH ₂	CH ₃
257	CF ₂ =CFCH ₂ CH ₂	CH ₃
258	CF ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	CH ₃
259	CF ₃ CF ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃
260	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CH ₂	CH ₃
261	CF ₂ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₃
262	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃
263	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-CH	CH ₃
264	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-CHCH ₂	CH ₃
265	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -CH ₂	CH ₃
266	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH-(CH ₃)CH	CH ₃
267	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -(CH ₃)CH	CH ₃
268	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃
269	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	CH ₃
270	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃)CH	CH ₃
271	CH ₃ OCH ₂ (CF ₃)CH	CH ₃
272	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃) ₂ C	CH ₃
273	CH ₃ O(CH ₃)CHCH ₂	CH ₃
274	CH ₃ O(CH ₃)CH(CH ₃)CH	CH ₃
275	HC≡CCH ₂	CH ₃
276	CH ₃ C≡CCH ₂	CH ₃
277	HC≡CCH ₂ CH ₂	CH ₃
278	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃
279	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃
280	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	CH ₃
281	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃
282	C ₂ H ₅ (CH ₃)CH	CH ₃
283	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H
284	4-C ₁ -C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃
285	4-F-C ₆ H ₃ (CH ₃)CH	CH ₃
286	4-Cl-C ₆ H ₃ (CH ₃)CH	CH ₃
287	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	CH ₃
288	4-F-C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃
289	1-piperidino	CH ₃
290	1-pirolidino	CH ₃
291	ciclo-C ₃ H ₇ CH ₂	CH ₃
292	biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	CH ₃
293	1-CH ₃ -ciclopropilo	CH ₃
294	cis-2-CH ₃ -ciclopropilo	CH ₃

ES 2 280 808 T3

Comp. No.	R ³	R ⁴
295	trans-2-CH ₃ -ciclopropilo	CH ₃
296	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopropilo	CH ₃
297	1-CH ₃ -ciclobutilo	CH ₃
298	cis-2-CH ₃ -ciclobutilo	CH ₃
299	trans-2-CH ₃ -ciclobutilo	CH ₃
300	cis-3-CH ₃ -ciclobutilo	CH ₃
301	trans-3-CH ₃ -ciclobutilo	CH ₃
302	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	CH ₃
303	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	CH ₃
304	1-CH ₃ -ciclopentilo	CH ₃
305	cis-2-CH ₃ -ciclopentilo	CH ₃
306	trans-2-CH ₃ -ciclopentilo	CH ₃
307	cis-3-CH ₃ -ciclopentilo	CH ₃
308	trans-3-CH ₃ -ciclopentilo	CH ₃
309	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	CH ₃
310	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	CH ₃
311	1-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
312	cis-2-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
313	trans-2-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
314	cis-3-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
315	trans-3-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
316	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	CH ₃
317	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	CH ₃
318	cis-4-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
319	trans-4-CH ₃ -ciclohexilo	CH ₃
320	4,4-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	CH ₃
321	4-(CH ₃) ₂ C-ciclohexilo	CH ₃
322	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
323	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
324	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
325	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅
326	CH ₂ =CHCH ₂	C ₂ H ₅
327	CF ₃ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
328	CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
329	CF ₃ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
330	(2)-CF ₃ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
331	(R)-CF ₃ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
332	ciclo-C ₃ H ₅	C ₂ H ₅
333	ciclo-C ₄ H ₇	C ₂ H ₅
334	ciclo-C ₅ H ₉	C ₂ H ₅
335	ciclo-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅
336	ciclo-C ₃ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅
337	ciclo-C ₄ H ₇ CH ₂	C ₂ H ₅
338	ciclo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	C ₂ H ₅
339	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅

Comp. No.	R ³	R ⁴
340	(2)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
341	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
342	ciclo-C ₇ H ₁₃	C ₂ H ₅
343	4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
344	4-F-C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
345	C ₆ H ₅ NH	C ₂ H ₅
346	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
347	4-Br-C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
348	2-F-C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
349	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	C ₂ H ₅
350	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
351	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	C ₂ H ₅
352	4-CF ₃ O-C ₆ H ₃ NH	C ₂ H ₅
353	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
354	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
355	2-Br-C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
356	2-Cl-C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
357	2-CH ₃ -4-C ₁ -C ₆ H ₃ NH	C ₂ H ₅
358	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃ NH	C ₂ H ₅
359	3-Cl-C ₆ H ₄ NH	C ₂ H ₅
360	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅
361	(CH ₃) ₂ CCH ₂	C ₂ H ₅
362	(CH ₂) ₂ C(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
363	CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	C ₂ H ₅
364	CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
365	(S)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
366	(R)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
367	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CH	C ₂ H ₅
368	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃ CH ₂)CH	C ₂ H ₅
369	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
370	(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	C ₂ H ₅
371	(S)-(CH ₂) ₂ CH(CF ₃)CH	C ₂ H ₅
372	(R)-(CH ₂) ₂ CH(CF ₃)CH	C ₂ H ₅
373	HC=C(CH ₃)CH ₂	C ₂ H ₅
374	CH ₂ =CH(CH ₃ CH ₂)CH	C ₂ H ₅
375	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
376	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
377	(S)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
378	(R)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
379	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	C ₂ H ₅
380	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	C ₂ H ₅
381	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
382	(CH ₃) ₂ CCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
383	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CH ₃)-CH	C ₂ H ₅
384	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CF ₃)-CH	C ₂ H ₅

Comp. No.	R ³	R ⁴
385	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	C ₂ H ₅
386	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	C ₂ H ₅
387	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CH ₃)-CH	C ₂ H ₅
388	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CF ₃)-CH	C ₂ H ₅
389	(S)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
390	(R)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
391	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH-(CH ₃)CH ₂	C ₂ H ₅
392	(CH ₃) ₂ CCH ₂ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
393	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
394	E-CH ₃ CH=CH-(CH ₃ CH ₂)CH	C ₂ H ₅
395	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)-CH	C ₂ H ₅
396	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CH-CH ₂	C ₂ H ₅
397	CF ₂ =CFCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
398	CF ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	C ₂ H ₅
399	CF ₃ CF ₂ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
400	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
401	CF ₂ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
402	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
403	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-CH	C ₂ H ₅
404	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH-CH ₂	C ₂ H ₅
405	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -CH ₂	C ₂ H ₅
406	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH-(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
407	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
408	HOCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
409	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
410	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
411	CH ₃ OCH ₂ (CF ₃)CH	C ₂ H ₅
412	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃) ₂ C	C ₂ H ₅
413	CH ₃ O(CH ₃)CHCH ₂	C ₂ H ₅
414	CH ₃ O(CH ₃)CH(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
415	HC≡CCH ₂	C ₂ H ₅
416	CH ₃ C≡CCH ₂	C ₂ H ₅
417	HC≡CCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
418	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
419	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
420	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	C ₂ H ₅
421	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅
422	C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅

Comp. No.	R ³	R ⁴
423	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	C ₂ H ₅
424	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	C ₂ H ₅
425	4-F-C ₆ H ₂ (CH ₂)CH	C ₂ H ₅
426	4-Cl-C ₆ H ₃ (CH ₃)CH	C ₂ H ₅
427	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
428	4-F-C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅
429	1-piperidino	C ₂ H ₅
430	1-pirrolidino	C ₂ H ₅
431	ciclo-C ₅ H ₉ CH ₂	C ₂ H ₅
432	biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	C ₂ H ₅
433	1-CH ₃ -ciclopropilo	C ₂ H ₅
434	cis-2-CH ₃ -ciclopropilo	C ₂ H ₅
435	trans-2-CH ₃ -ciclopropilo	C ₂ H ₅
436	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopropilo	C ₂ H ₅
437	1-CH ₃ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
438	cis-2-CH ₃ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
439	trans-2-CH ₃ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
440	cis-3-CH ₃ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
441	trans-3-CH ₃ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
442	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
443	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	C ₂ H ₅
444	1-CH ₃ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
445	cis-2-CH ₃ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
446	trans-2-CH ₃ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
447	cis-3-CH ₃ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
448	trans-3-CH ₃ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
449	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
450	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	C ₂ H ₅
451	1-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
452	cis-2-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
453	trans-2-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
454	cis-3-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
355	trans-3-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
456	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
457	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
458	cis-4-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
459	trans-4-CH ₃ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
460	4,4-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	C ₂ H ₅
461	4-(CH ₃) ₃ C-ciclohexilo	C ₂ H ₅
462	n-C ₃ H ₇	CF ₃ CH ₂
463	i-C ₃ H ₇	CF ₃ CH ₂
464	n-C ₄ H ₉	CF ₃ CH ₂
465	t-C ₄ H ₉	CF ₃ CH ₂
466	CH ₂ =CHCH ₂	CF ₃ CH ₂
467	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CF ₃ CH ₂

ES 2 280 808 T3

Comp. No.	R ³	R ⁴
468	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂
469	CF ₃ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
470	CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
471	CF ₃ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
472	(S)-CF ₃ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
473	(R)-CF ₃ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
474	ciclo-C ₃ H ₅	CF ₃ CH ₂
475	ciclo-C ₄ H ₇	CF ₃ CH ₂
476	ciclo-C ₅ H ₉	CF ₃ CH ₂
477	ciclo-C ₆ H ₁₁	CF ₃ CH ₂
478	ciclo-C ₃ H ₅ CH ₂	CF ₃ CH ₂
479	ciclo-C ₄ H ₇ CH ₂	CF ₃ CH ₂
480	ciclo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	CF ₃ CH ₂
481	CH ₃ CH ₂ (CH ₂)CH	CF ₃ CH ₂
482	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
483	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
484	ciclo-C ₇ H ₁₃	CF ₃ CH ₂
485	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	CF ₃ CH ₂
486	CF ₃ CH ₂	CF ₃ CH ₂
487	4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
488	4-F-C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
489	C ₆ H ₅ NH	CF ₃ CH ₂
490	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
491	4-Br-C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
492	2-F-C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
493	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	CF ₃ CH ₂
494	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
495	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ NH	CF ₃ CH ₂
496	4-CF ₃ O-C ₆ H ₅ NH	CF ₃ CH ₂
497	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
498	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
499	2-Br-C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
500	2-Cl-C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
501	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ NH	CF ₃ CH ₂
502	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃ NH	CF ₃ CH ₂
503	3-Cl-C ₆ H ₄ NH	CF ₃ CH ₂
504	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CF ₃ CH ₂
505	(CH ₃) ₃ CCH ₂	CF ₃ CH ₂
506	(CH ₃) ₃ C(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
507	CH ₃ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	CF ₃ CH ₂
508	CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
509	(S)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
510	(R)-CH ₃ CH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
511	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CH	CF ₃ CH ₂
512	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃ CH ₂)CH	CF ₃ CH ₂

Comp. No.	R ³	R ⁴
513	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
514	(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
515	(S)-(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
516	(R)-(CH ₃) ₂ CH(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
517	HC=C(CH ₃)CH ₂	CF ₃ CH ₂
518	CH ₂ =CH(CH ₃ CH ₂)CH	CF ₃ CH ₂
520	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
521	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
522	(S)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
523	(R)-CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
524	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C	CF ₃ CH ₂
525	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	CF ₃ CH ₂
526	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
527	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
528	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CH ₃)-CH	CF ₃ CH ₂
529	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH(CF ₃)-CH	CF ₃ CH ₂
530	(S)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
531	(R)-CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH-(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
532	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CH ₃)-CH	CF ₃ CH ₂
533	CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ (CF ₃)-CH	CF ₃ CH ₂
534	(S)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ -(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
535	(R)-CH ₃ (CH ₃)CHCH ₂ -(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
536	(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)CH-(CH ₃)CH ₂	CF ₃ CH ₂
537	(CH ₃) ₃ CCH ₂ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
538	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
539	E-CH ₃ CH=CH(CH ₃ CH ₂)-CH	CF ₃ CH ₂
540	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)-CH	CF ₃ CH ₂
541	CH ₃ CH ₂ (CH ₃ CH ₂)CH-CH ₂	CF ₃ CH ₂
542	CF ₂ =CFCH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
543	CF ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂	CF ₃ CH ₂
544	CF ₃ CF ₂ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
545	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
546	CF ₂ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
547	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
548	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)-CH	CF ₃ CH ₂
549	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH-CH ₂	CF ₃ CH ₂
550	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -CH ₂	CF ₃ CH ₂

Comp. No.	R ³	R ⁴
551	CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃)CH-(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
552	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHCH ₂ -(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
553	HOCH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
554	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
555	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
556	CH ₃ OCH ₂ (CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
557	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃) ₂ C	CF ₃ CH ₂
558	CH ₃ O(CH ₃)CHCH ₂	CF ₃ CH ₂
559	CH ₃ O(CH ₃)CH(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
560	HC≡CCH ₂	CF ₃ CH ₂
561	CH ₃ C≡CCH ₂	CF ₃ CH ₂
562	HC≡CCH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
563	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
564	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
565	(CH ₃) ₃ SiCH ₂	CF ₃ CH ₂
566	C ₆ H ₅ CH ₂	CF ₃ CH ₂
567	C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
568	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CF ₃ CH ₂
569	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	CF ₃ CH ₂
570	4-F-C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
571	4-Cl-C ₆ H ₅ (CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
572	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
573	4-F-C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	CF ₃ CH ₂
574	1-piperidino	CF ₃ CH ₂
575	1-pirrolidino	CF ₃ CH ₂
576	ciclo-C ₅ H ₉ CH ₂	CF ₃ CH ₂
577	biciclo[2.2.1]hept-2-ilo	CF ₃ CH ₂
578	1-CH ₃ -ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
579	cis-2-CH ₃ -ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
580	trans-2-CH ₃ -ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
581	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
582	1-CH ₃ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
583	cis-2-CH ₃ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
584	trans-2-CH ₃ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
585	cis-3-CH ₃ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
586	trans-3-CH ₃ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
587	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
588	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclobutilo	CF ₃ CH ₂
589	1-CH ₃ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂
590	cis-2-CH ₃ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂
591	trans-2-CH ₃ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂
592	cis-3-CH ₃ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂
593	trans-3-CH ₃ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂

Comp. No.	R ³	R ⁴
594	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂
595	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclopentilo	CF ₃ CH ₂
596	1-CH ₃ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
597	cis-2-CH ₃ -ciclohexil	CF ₃ CH ₂
598	trans-2-CH ₃ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
599	cis-3-CH ₃ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
600	trans-3-CH ₃ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
601	2,2-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
602	3,3-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
603	cis-4-CH ₃ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
604	trans-4-CH ₃ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
605	4,4-(CH ₃) ₂ -ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
606	4-(CH ₃) ₃ C-ciclohexilo	CF ₃ CH ₂
607	cis-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	H
608	trans-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	H
609	1-CH ₃ -2,2-difluor-ciclopropilo	H
610	cis-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	H
611	trans-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	H
612	CH ₃ CO(CH ₃)CH	H
613	CH ₂ CH ₂ CO(CH ₃)CH	H
614	(CH ₃) ₂ CHCO(CH ₃)CH	H
615	(CH ₃) ₃ CCO(CH ₃)CH	H
616	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO(CH ₃)-CH	H
617	CH ₃ CO(CF ₃)CH	H
618	CH ₃ CH ₂ CO(CF ₃)CH	H
619	CH ₃ CO(CH ₃) ₂ C	H
620	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃) ₂ C	H
621	cis-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	CH ₃
622	trans-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	CH ₃
623	1-CH ₃ -2,2-difluor-ciclopropilo	CH ₃
624	cis-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	CH ₃
625	trans-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	CH ₃
626	CH ₃ CO(CH ₃)CH	CH ₃
627	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃)CH	CH ₃
628	(CH ₃) ₂ CHCO(CH ₃)CH	CH ₃
629	(CH ₃) ₃ CCO(CH ₃)CH	CH ₃

Comp. No.	R ³	R ⁴
630	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO(CH ₃)-CH	CH ₃
631	CH ₃ CO(CF ₃)CH	CH ₃
632	CH ₃ CH ₂ CO(CF ₃)CH	CH ₃
633	CH ₃ CO(CH ₃) ₂ C	CH ₃
634	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃) ₂ C	CH ₃
635	cis-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	C ₂ H ₅
636	trans-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	C ₂ H ₅
637	1-CH ₃ -2,2-difluor-ciclopropilo	C ₂ H ₅
638	cis-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	C ₂ H ₅
639	trans-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	C ₂ H ₅
640	CH ₃ CO(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
641	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
642	(CH ₃) ₂ CHCO(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
643	(CH ₃) ₃ CCO(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
644	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO(CH ₃)CH	C ₂ H ₅
645	CH ₃ CO(CF ₃)CH	C ₂ H ₅
646	CH ₃ CH ₂ CO(CF ₃)CH	C ₂ H ₅

Comp. No.	R ³	R ⁴
647	CH ₃ CO(CH ₃) ₂ C	C ₂ H ₅
648	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃) ₂ C	C ₂ H ₅
649	cis-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
650	trans-1-CH ₃ -2-fluor-ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
651	1-CH ₃ -2,2-difluor-ciclopropilo	CF ₃ CH ₂
652	cis-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	CF ₃ CH ₂
653	trans-1-CH ₃ -2-cloro-2-fluorciclopropilo	CF ₃ CH ₂
654	CH ₃ CO(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
655	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
656	(CH ₃) ₂ CHCO(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
657	(CH ₃) ₃ CCO(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
658	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO(CH ₃)CH	CF ₃ CH ₂
659	CH ₃ CO(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
660	CH ₃ CH ₂ CO(CF ₃)CH	CF ₃ CH ₂
661	CH ₃ CO(CH ₃) ₂ C	CF ₃ CH ₂
662	CH ₃ CH ₂ CO(CH ₃) ₂ C	CF ₃ CH ₂

Tabla 2

La tabla 2 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, 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, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 2 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 2, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo.

Tabla 3

La tabla 3 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, 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, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 3 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 3, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo.

Tabla 4

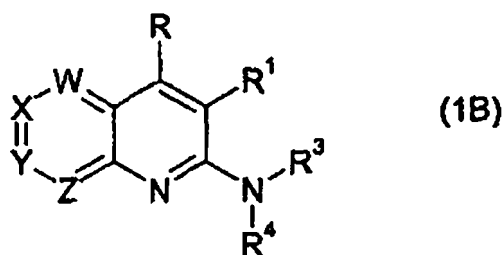
La tabla 4 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 4 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 4, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 4 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 4, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo.

Tabla 5

La tabla 5 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, 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, R¹ es 2-flúor-6-clorofenilo. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 5 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 5, R¹ es 2-flúor-6-clorofenilo.

ES 2 280 808 T3

TABLA 6



20 La tabla 6 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 6 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 6, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 6 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 6, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 7

25 La tabla 7 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 7 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 7, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 7 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 2 excepto que, en los compuestos de la tabla 7, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

30 Tabla 8

35 La tabla 8 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 3. Así, el compuesto 1 de la tabla 8 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 3 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 8, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 8 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 3 excepto que, en los compuestos de la tabla 8, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 9

40 La tabla 9 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 9 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 4 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 9, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 9 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 4 excepto que, en los compuestos de la tabla 9, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 10

50 La tabla 10 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W, X e Y son CH y Z es N, R es Cl, R¹ es 2,6-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 10 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 5 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 10, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 10 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 5 excepto que, en los compuestos de la tabla 10, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 11

55 La tabla 11 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, 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, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 11 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 11, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH.

Tabla 12

65 La tabla 12 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, 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, el compuesto tiene la

ES 2 280 808 T3

fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 12 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 2 excepto que, en los compuestos de la tabla 12, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH.

5 Tabla 13

La tabla 13 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 13 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 3 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 13, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 13 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 3 excepto que, en los compuestos de la tabla 13, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH.

15 Tabla 14

La tabla 14 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 14 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 4 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 14, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 14 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 4 excepto que, en los compuestos de la tabla 14, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH.

25 Tabla 15

La tabla 15 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,6-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 15 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 5 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 15, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 15 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 5 excepto que, en los compuestos de la tabla 15, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W es N y X, Y y Z son CH.

35 Tabla 16

La tabla 16 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 16 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 11 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 16, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 16 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 11 excepto que, en los compuestos de la tabla 16, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

40 Tabla 17

La tabla 17 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 17 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 12 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 17, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 17 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 12 excepto que, en los compuestos de la tabla 17, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

50 Tabla 18

La tabla 18 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 18 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 13 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 18, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 18 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 13 excepto que, en los compuestos de la tabla 18, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

55 Tabla 19

La tabla 19 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 19 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 14 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 19, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 19 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 14 excepto que, en los compuestos de la tabla 19, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

65 Tabla 20

La tabla 20 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1B) en donde W es N y X, Y y Z son CH, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 20 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 15 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 20, el compuesto

ES 2 280 808 T3

tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 20 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 15 excepto que, en los compuestos de la tabla 20, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 21

5 La tabla 21 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 21 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 21, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 21 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 21, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N.

Tabla 22

15 La tabla 22 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 22 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 22, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 22 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 2 excepto que, en los compuestos de la tabla 22, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N.

Tabla 23

25 La tabla 23 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 23 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 3 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 23, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 23 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 3 excepto que, en los compuestos de la tabla 23, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N.

Tabla 24

35 La tabla 24 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 24 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 4 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 24, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 24 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 4 excepto que, en los compuestos de la tabla 24, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N.

Tabla 25

45 La tabla 25 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,6-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 25 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 5 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 25, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 25 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 5 excepto que, en los compuestos de la tabla 25, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W, X, y Z son CH e Y es N.

Tabla 26

50 La tabla 26 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 26 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 26, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 26 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 1 excepto que, en los compuestos de la tabla 26, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N.

Tabla 27

60 La tabla 27 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 27 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 27, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 27 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 2 excepto que, en los compuestos de la tabla 27, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N.

ES 2 280 808 T3

Tabla 28

La tabla 28 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 28 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 3 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 28, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 28 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 3 excepto que, en los compuestos de la tabla 28, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N.

10 Tabla 29

La tabla 29 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 29 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 4 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 29, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 29 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 4 excepto que, en los compuestos de la tabla 29, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N.

20 Tabla 30

La tabla 30 consiste en 662 compuestos de fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N, R es Cl, R¹ es 2,6-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son como se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 30 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 5 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 30, el compuesto tiene la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N. Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 30 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 5 excepto que, en los compuestos de la tabla 30, los compuestos tienen la fórmula general (1A) en donde W Y y Z son CH y X es N.

Tabla 31

La tabla 31 consiste en 3972 compuestos. Los compuestos 1 a 662 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 5 respectivamente, los compuestos 663 a 1324 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 10 respectivamente, los compuestos 1325 a 1986 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 15 respectivamente, los compuestos 1987 a 2648 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 20 respectivamente, los compuestos 2649 a 3310 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 25 respectivamente y los compuestos 3311 a 3972 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 30 respectivamente, excepto que en todos los compuestos de la tabla 31 R¹ es 2,6-difluorfenilo en lugar de 2-flúor-6-clorofenilo.

Tabla 32

La tabla 32 consiste en 3972 compuestos. Los compuestos 1 a 662 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 5 respectivamente, los compuestos 663 a 1324 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 10 respectivamente, los compuestos 1325 a 1986 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 15 respectivamente, los compuestos 1987 a 2648 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 20 respectivamente, los compuestos 2649 a 3310 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 25 respectivamente y los compuestos 3311 a 3972 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 30 respectivamente, excepto que en todos los compuestos de la tabla 32 R¹ es 2-flúorfenilo en lugar de 2-flúor-6-clorofenilo.

50 Tabla 33

La tabla 33 consiste en 3972 compuestos. Los compuestos 1 a 662 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 5 respectivamente, los compuestos 663 a 1324 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 10 respectivamente, los compuestos 1325 a 1986 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 15 respectivamente, los compuestos 1987 a 2648 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 20 respectivamente, los compuestos 2649 a 3310 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 25 respectivamente y los compuestos 3311 a 3972 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 30 respectivamente, excepto que en todos los compuestos de la tabla 33 R¹ es 2,3,5,6-tetrafluorfenilo en lugar de 2-flúor-6-clorofenilo.

60 Tabla 34

La tabla 34 consiste en 3972 compuestos. Los compuestos 1 a 662 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 5 respectivamente, los compuestos 663 a 1324 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 10 respectivamente, los compuestos 1325 a 1986 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 15 respectivamente, los compuestos 1987 a 2648 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 20 respectivamente, los compuestos 2649 a 3310 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 25 respectivamente y los compuestos 3311 a 3972 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 30 respectivamente, excepto que en todos los compuestos de la tabla 34 R¹ es 2,3,5,6-tetrafluorfenilo en lugar de 2-flúor-6-clorofenilo.

ES 2 280 808 T3

Tabla 101

La tabla 101 consiste en 3972 compuestos. Los compuestos 1 a 662 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 5 respectivamente, los compuestos 663 a 1324 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 10 respectivamente, los compuestos 1325 a 1986 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 15 respectivamente, los compuestos 1987 a 2648 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 20 respectivamente, los compuestos 2649 a 3310 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 25 respectivamente y los compuestos 3311 a 3972 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 30 respectivamente, excepto que en todos los compuestos de la tabla 101 R¹ es morfolino en lugar de 2-flúor-6-clorofenilo.

Tabla 102

La tabla 102 consiste en 3972 compuestos. Los compuestos 1 a 662 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 5 respectivamente, los compuestos 663 a 1324 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 10 respectivamente, los compuestos 1325 a 1986 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 15 respectivamente, los compuestos 1987 a 2648 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 20 respectivamente, los compuestos 2649 a 3310 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 25 respectivamente y los compuestos 3311 a 3972 son exactamente los mismos que los compuestos 1 a 662 de la tabla 30 respectivamente, excepto que en todos los compuestos de la tabla 102 R¹ es 2,6-dimetilmorfolino en lugar de 2-flúor-6-clorofenilo.

Tabla 103

La tabla 103 consiste en 305.844 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 102 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 103 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 103 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, el compuesto 19.861 de la tabla 103 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 31, el compuesto 305.844 de la tabla 103 es el mismo que el compuesto 3.972 de la tabla 102) excepto que en todos los compuestos de la tabla 103 R es F en lugar de Cl.

Tabla 104

La tabla 104 consiste en 305.844 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 102 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 104 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 104 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, el compuesto 19.861 de la tabla 104 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 31, el compuesto 305.844 de la tabla 104 es el mismo que el compuesto 3.972 de la tabla 102) excepto que en todos los compuestos de la tabla 104 R es Br en lugar de Cl.

Tabla 105

La tabla 103 consiste en 305.844 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 102 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 105 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 105 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, el compuesto 19.861 de la tabla 105 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 31, el compuesto 305.844 de la tabla 105 es el mismo que el compuesto 3.972 de la tabla 102) excepto que en todos los compuestos de la tabla 105 R es metilo en lugar de Cl.

Tabla 106

La tabla 106 consiste en 305.844 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 102 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 106 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 106 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, el compuesto 19.861 de la tabla 106 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 31, el compuesto 305.844 de la tabla 106 es el mismo que el compuesto 3.972 de la tabla 102) excepto que en todos los compuestos de la tabla 106 R es etilo en lugar de Cl.

Tabla 107

La tabla 107 consiste en 305.844 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 102 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 107 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 107 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, el compuesto 19.861 de la tabla 107 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 31, el compuesto 305.844 de la tabla 107 es el mismo que el compuesto 3.972 de la tabla 102) excepto que en todos los compuestos de la tabla 107 R es ciano en lugar de Cl.

Tabla 108

La tabla 108 consiste en 305.844 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 102 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 108 es el mismo que el

ES 2 280 808 T3

compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 108 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, el compuesto 19.861 de la tabla 108 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 31, el compuesto 305.844 de la tabla 108 es el mismo que el compuesto 3.972 de la tabla 102) excepto que en todos los compuestos de la tabla 108 R es metoxi en lugar de Cl.

5

Tabla 109

La tabla 109 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 109 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 109 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 109 X es CF en lugar de CH.

Tabla 110

15 La tabla 110 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 110 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 110 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 110 X es CCl en lugar de CH.

20 Tabla 111

La tabla 111 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 111 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 111 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 111 X es CBr en lugar de CH.

Tabla 112

30 La tabla 112 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 112 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 112 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 112 X es CCH₃ en lugar de CH.

Tabla 113

35

La tabla 113 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 113 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 113 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 113 Y es CF en lugar de CH.

40

Tabla 114

La tabla 114 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 114 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 114 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 114 Y es CCl en lugar de CH.

Tabla 115

50 La tabla 115 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 115 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 115 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 115 Y es CBr en lugar de CH.

55 Tabla 116

La tabla 116 consiste en 6620 compuestos. Cada uno de estos compuestos es exactamente el mismo que el correspondiente compuesto de las tablas 1 a 10 (así, por ejemplo, el compuesto 1 de la tabla 116 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 1, el compuesto 663 de la tabla 116 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 2, etc) excepto que en todos los compuestos de la tabla 116 Y es CCH₃ en lugar de CH.

60

Tabla 117

65 La tabla 117 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, X y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 117 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 21 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 117, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 117 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 21 excepto que, en los compuestos de la tabla 117, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

ES 2 280 808 T3

Tabla 118

La tabla 118 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, X y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 118 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 22 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 118, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 118 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 22 excepto que, en los compuestos de la tabla 118, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 119

La tabla 119 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, X y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 119 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 23 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 119, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 119 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 23 excepto que, en los compuestos de la tabla 119, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 120

La tabla 120 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, X y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 120 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 24 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 120, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 120 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 24 excepto que, en los compuestos de la tabla 120, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 121

La tabla 121 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, X y Z son CH e Y es N, R es Cl, R¹ es 2-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 121 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 25 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 121, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 121 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 25 excepto que, en los compuestos de la tabla 121, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 122

La tabla 122 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, Y y Z son CH e X es N, R es Cl, R¹ es 2,4,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 122 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 26 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 122, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 122 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 26 excepto que, en los compuestos de la tabla 122, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 123

La tabla 123 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, Y y Z son CH e X es N, R es Cl, R¹ es 2,5,6-trifluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 123 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 27 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 123, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 123 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 27 excepto que, en los compuestos de la tabla 123, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 124

La tabla 124 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, Y y Z son CH e X es N, R es Cl, R¹ es 2,3,4,5,6-pentafluorfenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 124 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 28 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 124, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 124 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 28 excepto que, en los compuestos de la tabla 124, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 125

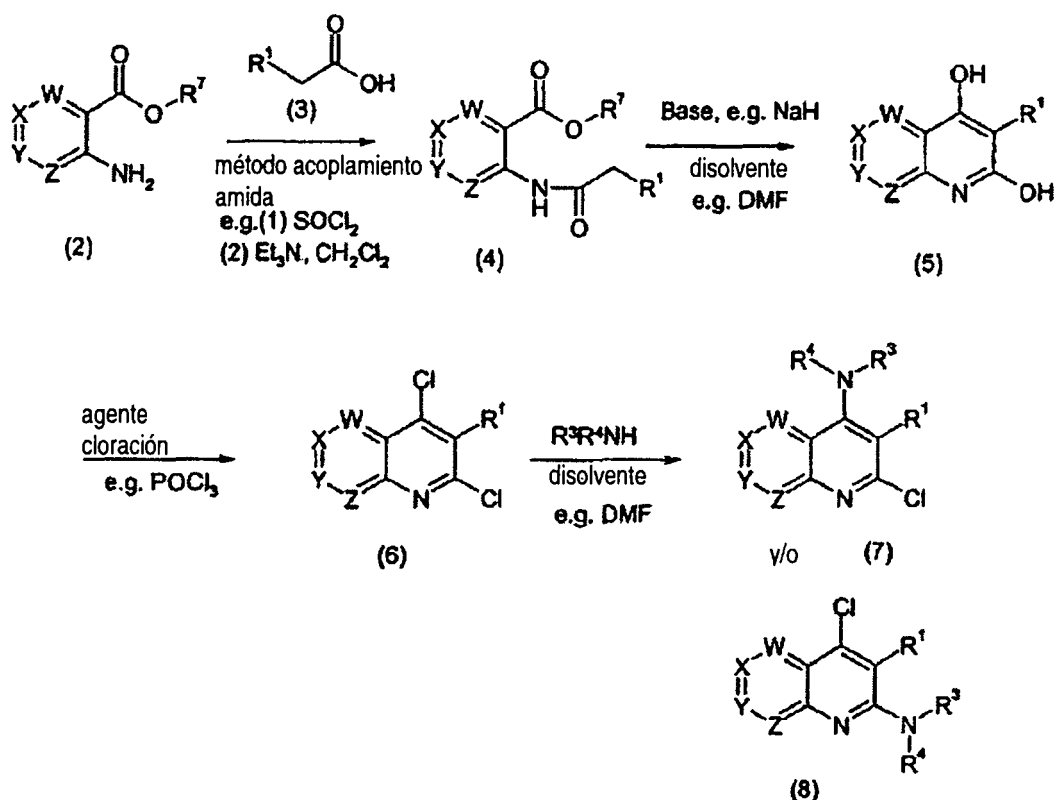
La tabla 125 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, Y y Z son CH e X es N, R es Cl, R¹ es 2,6-difluor-4-metoxifenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 125 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 29 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 125, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 125 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 29 excepto que, en los compuestos de la tabla 125, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Tabla 126

La tabla 126 consiste en 662 compuestos de la fórmula general (1B) en donde W, Y y Z son CH e X es N, R es Cl, R¹ es 2-flúor-6-clorofenilo y los valores de R³ y R⁴ son los que se indican en la tabla 1. Así, el compuesto 1 de la tabla 126 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 30 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 126, el compuesto tiene la fórmula general (1B). Similarmente, los compuestos 2 a 662 de la tabla 126 son los mismos que los compuestos 2 a 662 de la tabla 30 excepto que, en los compuestos de la tabla 126, los compuestos tienen la fórmula general (1B).

Los compuestos de fórmula (7) u (8), que son ejemplos de compuestos de fórmula general (1) en donde uno de R y R² es NR³R⁴, se pueden preparar en la forma indicada en el esquema 1, en donde W, X, Y, Z, R¹, R³ y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente y R⁷ es alquilo 1-4C.

Esquema 1

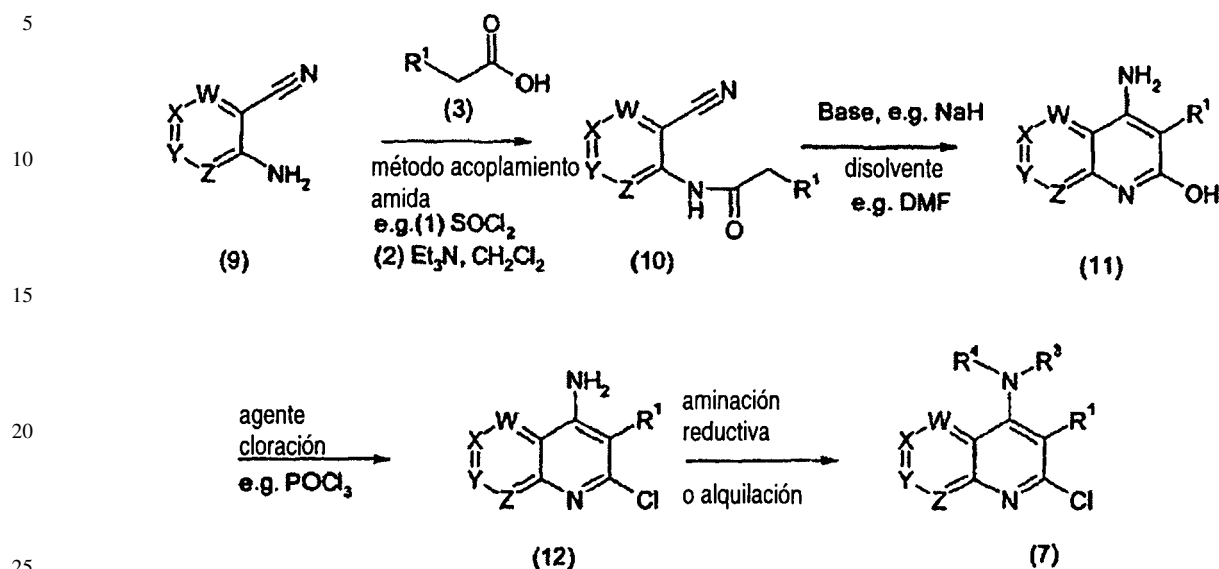


Los compuestos de fórmula general (4) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (2), los cuales son o bien comercialmente disponibles o bien se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía al respecto, por reacción con ácidos de fórmula general (3), empleando métodos de acoplamiento estándar, por ejemplo por conversión del cloruro de ácido usando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, seguido por reacción del cloruro de ácido resultante opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno. Los compuestos de fórmula general (5) se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula general (4) con una base tal como hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como óxido de magnesio, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150°C, preferentemente a 60-90°C. Los compuestos de fórmula general (6) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula general (5) con un reactivo de cloración tal como oxicluro de fósforo, bien de forma neta o bien en un disolvente adecuado tal como tolueno, a temperaturas entre 50 y 150°C, pero preferentemente entre 80 y 110°C, o en un reactor de microondas a temperaturas entre 150 y 300°C, pero preferentemente entre 200 y 250°C. Los compuestos de fórmula (7) y (8) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula general (6) con una amina R³R⁴NH, bien de forma neta o bien en un disolvente adecuado tal como DMF, a temperaturas entre la temperatura ambiente y 150°C, pero preferentemente entre 50 y 80°C. Si los compuestos (7) y (8) se obtienen como una mezcla, los mismos se pueden separar por medios adecuados tal como cristalización o cromatografía bajo condiciones de fase normal o fase inversa.

Los compuestos de fórmulas generales (5), (6), (7) y (8) pueden ser derivados, por vía de los sustituyentes cloro o hidroxilo, empleando técnicas químicas usuales, para formar otros compuestos de fórmula general (1). Alternativamente, se pueden preparar otros compuestos de fórmula general (1) empleando una metodología similar a la descrita para la preparación de los compuestos (5) a (8) y empleando técnicas preparativas conocidas en la bibliografía química.

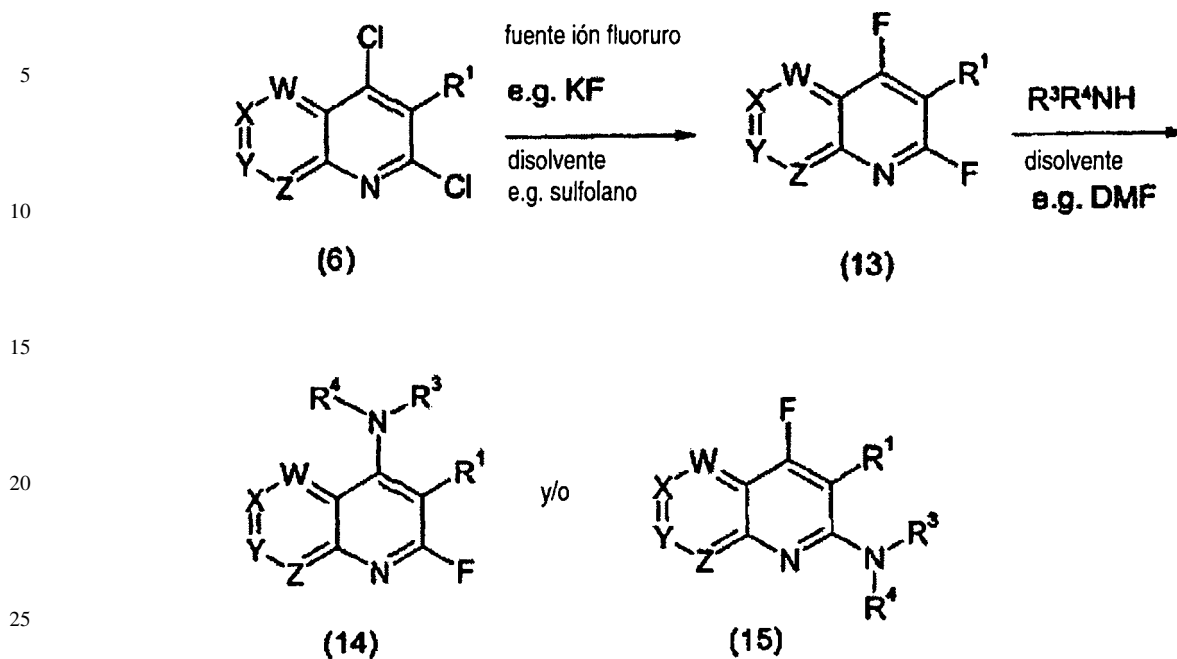
Los compuestos de fórmula (7) también se pueden preparar como se indica en el esquema 2.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula general (10) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (9), los cuales son o bien comercialmente disponibles o bien se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía al respecto, por reacción con ácidos de fórmula general (3), empleando métodos de acoplamiento estándar, por ejemplo por conversión del cloruro de ácido usando un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, seguido por reacción del cloruro de ácido resultante opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno. Los compuestos de fórmula general (11) se pueden preparar tratando los compuestos de fórmula general (10) con una base tal como hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como óxido de magnesio, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150°C, preferentemente a 60-90°C. Los compuestos de fórmula general (12) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula general (11) con un reactivo de cloración tal como oxiclorigo de fósforo, bien de forma neta o bien en un disolvente adecuado tal como tolueno, a temperaturas entre 50 y 150°C, pero preferentemente entre 80 y 110°C, o en un reactor de microondas a temperaturas entre 150 y 300°C, pero preferentemente entre 200 y 250°C. Los compuestos de fórmula general (7) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (12) por aminación reductiva, por ejemplo por reacción con una cetona o aldehído en un disolvente adecuado tal como etanol o tolueno, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, opcionalmente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido para-toluenosulfónico o un agente de secado tal como tamices moleculares, seguido por tratamiento con un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, a temperaturas entre -20°C y 40°C, pero preferentemente a temperatura ambiente. El aldehído o cetona se elige de manera que se formen los grupos R³ y R⁴ deseados después de la reducción del producto de reacción con la amina (12). Por ejemplo, si los compuestos de fórmula (12) se hacen reaccionar con un equivalente de propionaldehído y luego con borohidruro sódico, se forman los compuestos de fórmula (7) en donde R³ es n-propilo y R⁴ es hidrógeno. Si se requiere, la reacción se puede repetir con un aldehído o cetona diferente. Por ejemplo, si se emplea acetona para la segunda reacción, entonces se forman compuestos de fórmula (7) en donde R³ es n-propilo y R⁴ es iso-propilo. Alternativamente, los compuestos de fórmula (7) se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (12) por alquilación con un grupo R³LG en donde LG es un grupo saliente, por tratamiento con una base adecuada tal como hidruro sódico en un disolvente tal como DMF, o una base tal como carbonato potásico en un disolvente tal como acetona o DMF, a temperaturas entre -78°C y 100°C, pero preferentemente entre temperatura ambiente y 60°C, seguido por tratamiento con R⁴LG en una segunda etapa bajo las mismas condiciones, si ello es necesario.

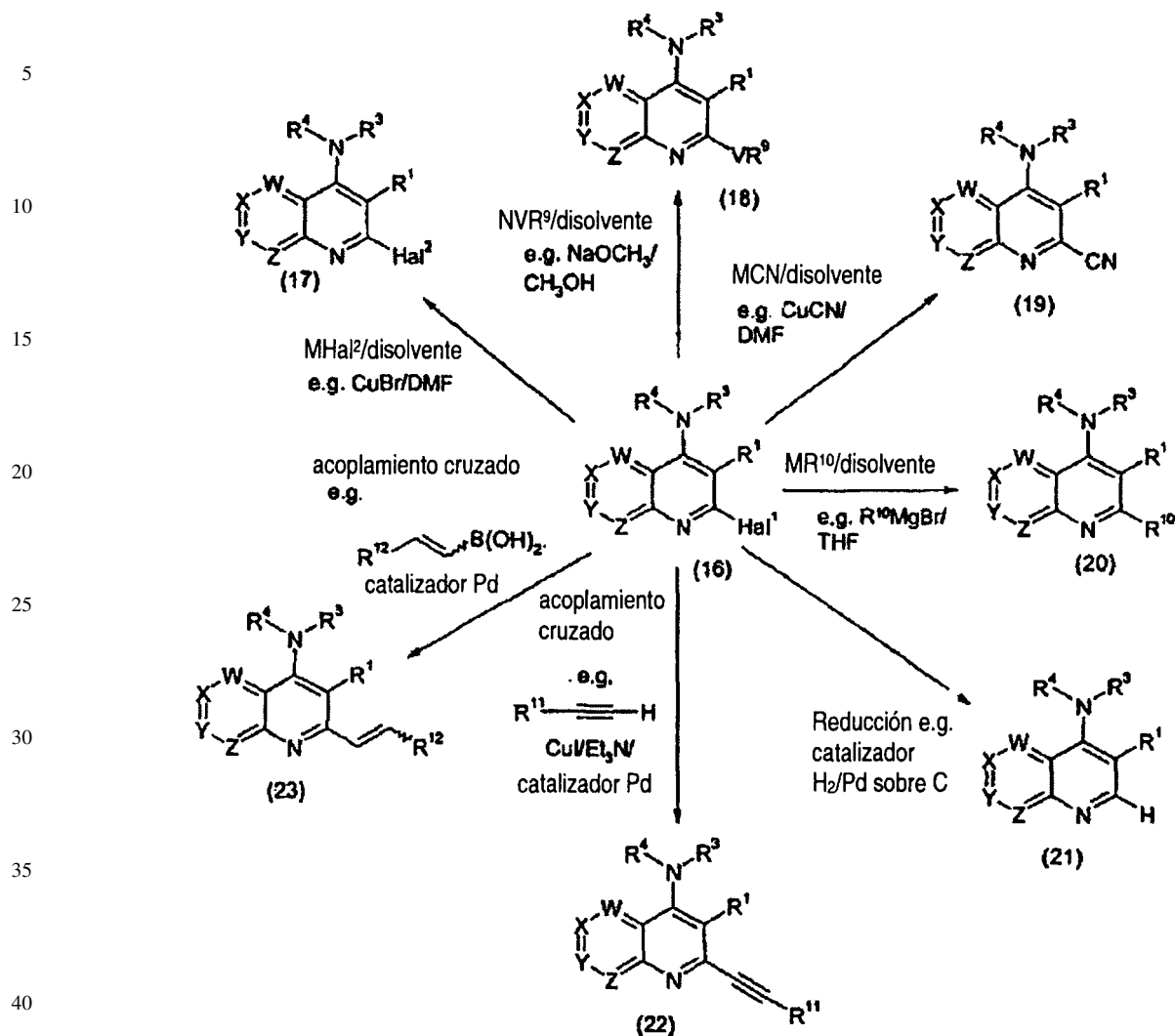
Esquema 3



Los compuestos de fórmula (13) se pueden preparar como se indica en el esquema 3 a partir de compuestos de fórmula (6) por reacción con una fuente de ión fluoruro, tal como fluoruro potásico, en un disolvente adecuado tal como sulfolano, a una temperatura entre 50 y 200°C, pero preferentemente a 80-150°C. Los compuestos de fórmula (14) y/o compuestos de fórmula (15) se pueden preparar a partir de compuestos difluor de fórmula (13) por reacción con una amina de fórmula R³R⁴NH en un disolvente adecuado tal como DMF o CH₂Cl₂, a una temperatura de 0-100°C, pero preferentemente a temperatura ambiente.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 4



Los compuestos de fórmula general (16) en donde Hal^1 es cloro o fluor, se pueden convertir a compuestos de fórmula (17), (18), (19), (20), (21), (22) o (23) como se indica en el esquema 4. Los compuestos de fórmula general (17) en donde Hal^2 es bromo o yodo, se pueden formar por reacción de compuestos de fórmula general (16) con un haluro metálico, por ejemplo bromuro cuproso, en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, a temperaturas entre la temperatura ambiente y $155^\circ C$, pero preferentemente entre 70 y $155^\circ C$. Los compuestos de fórmula general (18) en donde V es oxígeno o azufre y R^9 es alquilo 1-8C, se pueden formar por reacción de compuestos de fórmula general (16) con un alcóxido o tioalcóxido metálico MVR^9 en un disolvente adecuado, por ejemplo metóxido sódico en metanol, a una temperatura entre la temperatura ambiente y $75^\circ C$. Los compuestos de fórmula general (19) se pueden formar por reacción de compuestos de fórmula general (16) con un cianuro metálico en un disolvente adecuado, por ejemplo cianuro cuproso en DMF, a una temperatura entre la temperatura ambiente y $155^\circ C$ pero preferentemente entre 50 y $155^\circ C$. Los compuestos de fórmula general (20) en donde R^{10} es alquilo 1-6C, se pueden formar por reacción de compuestos de fórmula general (16) con un derivado de alquil-metal en un disolvente adecuado, por ejemplo bromuro de metil-magnesio en THF, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como bromuro cuproso o $Pd(Ph)_4$, a una temperatura entre $-40^\circ C$ y $50^\circ C$. Los compuestos de fórmula general (21) se pueden formar por reducción de compuestos de fórmula general (16) en donde Hal^1 es cloro, por ejemplo por hidrogenolisis con gas hidrógeno y un catalizador metálico tal como paladio sobre carbón en un disolvente adecuado, tal como etanol, a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula general (22) en donde R^{11} es hidrógeno o alquilo 1-6C, se pueden formar por reacción de compuestos de fórmula general (16) con un alquilacetileno bajo las condiciones de Sonogashira, por ejemplo con 1-propino en trietilamina en presencia de una sal cuprosa tal como yoduro cuproso y un catalizador de paladio tal como $Pd(Ph)_4$, a una temperatura entre la temperatura ambiente y $70^\circ C$. Los compuestos de fórmula general (23) en donde R^{12} es hidrógeno o alquilo 1-6C, se pueden formar por reacción de compuestos de fórmula general (16) con un derivado de alquénil-metal en un disolvente adecuado, tal como ácido etenilborónico en THF, en presencia de un catalizador de paladio tal como $Pd(Ph)_4$ y una base tal como carbonato de cesio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y $65^\circ C$.

Esquema 5

5

10

15



20

En el esquema 5, los compuestos de fórmula general (24) en donde los dos grupos $\text{R}^3\text{R}^4\text{N}$ son idénticos, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (13) por reacción con un exceso grande de amina $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ en un disolvente adecuado tal como DMF, a una temperatura entre 0°C y 150°C , pero preferentemente entre temperatura ambiente y 100°C .

25

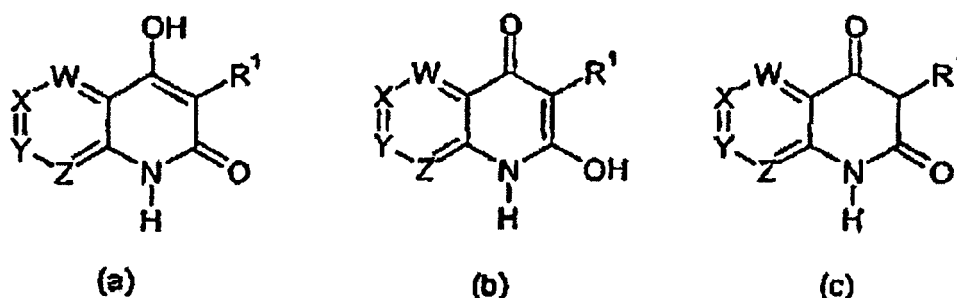
Ayuda adicional en cuanto a la preparación de los compuestos de fórmula (1) se puede conseguir en las siguientes publicaciones: Emilio, Toja, *et. al.*, *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1955 (1986), H. Schäfer, *et. al.*, *J. f. prakt. Chemie*, 321 (4), 695 (1970) y H. Bredereck *et. al.*, *Chem. Ber.* 96, 1868-1872 (1993).

Debe apreciarse que el compuesto intermedio de fórmula general (5) puede existir en las formas tautómeras (a), (b) y (c) así como en la forma mostrada en la fórmula (5):

30

35

40



La invención como queda definida por la fórmula general (5) abarca todos esos tautómeros.

45

De particular interés son los compuestos intermedios indicados en las siguientes tablas 127 a 134. En la tabla 127, los compuestos tienen la fórmula general (4) en donde R^7 es metilo y W, X, Y, Z y R^1 tienen los valores mostrados en la tabla.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 280 808 T3

TABLA 127

Comp. No.	R ¹	W	X	Y	Z
1	2,4,6-trifluorfenilo	CH	CH	CH	N
2	2,5,6-trifluorfenilo	CH	CH	CH	N
3	2,3,4,5,6-pentafluorfenilo	CH	CH	CH	N
4	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	CH	CH	CH	N
5	2,6-difluor-4-metoxifenilo	CH	CH	CH	N
6	2-fluor-6-clorofenilo	CH	CH	CH	N
7	2,6-difluorfenilo	CH	CH	CH	N
8	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	CH	CH	CH	N
9	2-fluorfenilo	CH	CH	CH	N
10	2-clorofenilo	CH	CH	CH	N
11	2-bromofenilo	CH	CH	CH	N
12	2,4-diclorofenilo	CH	CH	CH	N
13	2,4,6-trifluorfenilo	N	CH	CH	CH
14	2,5,6-trifluorfenilo	N	CH	CH	CH
15	2,3,4,5,6-pentafluorfenilo	N	CH	CH	CH
16	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	N	CH	CH	CH
17	2,6-difluor-4-metoxifenilo	N	CH	CH	CH
18	2-fluor-6-clorofenilo	N	CH	CH	CH
19	2,6-difluorfenilo	N	CH	CH	CH
20	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	N	CH	CH	CH
21	2-fluorfenilo	N	CH	CH	CH
22	2-clorofenilo	N	CH	CH	CH
23	2-bromofenilo	N	CH	CH	CH
24	2,4-diclorofenilo	N	CH	CH	CH
25	2,4,6-trifluorfenilo	CH	CH	N	CH
26	2,5,6-trifluorfenilo	CH	CH	N	CH
27	2,3,4,5,6-pentafluorfenilo	CH	CH	N	CH
28	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	CH	CH	N	CH
29	2,6-difluor-4-metoxifenilo	CH	CH	N	CH
30	2-fluor-6-clorofenilo	CH	CH	N	CH
31	2,6-difluorfenilo	CH	CH	N	CH
32	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	CH	CH	N	CH
33	2-fluorfenilo	CH	CH	N	CH
34	2-clorofenilo	CH	CH	N	CH
35	2-bromofenilo	CH	CH	N	CH
36	2,4-diclorofenilo	CH	CH	N	CH
37	2,4,6-trifluorfenilo	CH	N	CH	CH
38	2,5,6-trifluorfenilo	CH	N	CH	CH
39	2,3,4,5,6-pentafluorfenilo	CH	N	CH	CH
40	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	CH	N	CH	CH
41	2,6-difluor-4-metoxifenilo	CH	N	CH	CH
42	2-fluor-6-clorofenilo	CH	N	CH	CH
43	2,6-difluorfenilo	CH	N	CH	CH
44	2,3,5,6-tetrafluorfenilo	CH	N	CH	CH
45	2-fluorfenilo	CH	N	CH	CH
46	2-clorofenilo	CH	N	CH	CH
47	2-bromofenilo	CH	N	CH	CH
48	2,4-diclorofenilo	CH	N	CH	CH

ES 2 280 808 T3

Tabla 128

La tabla 128 consiste en 48 compuestos de fórmula general (5) en donde W, X, Y, Z y R¹ tienen los valores indicados en la tabla 127. Así, el compuesto 1 de la tabla 128 tiene los mismos valores de W, X, Y, Z y R¹ que el compuesto 1 de la tabla 127, etc.

Tabla 129

La tabla 129 consiste en 48 compuestos de fórmula general (6) en donde W, X, Y, Z y R¹ tienen los valores indicados en la tabla 127. Así, el compuesto 1 de la tabla 129 tiene los mismos valores de W, X, Y, Z y R¹ que el compuesto 1 de la tabla 127, etc.

Tabla 130

La tabla 130 consiste en 48 compuestos de fórmula general (13) en donde W, X, Y, Z y R¹ tienen los valores indicados en la tabla 127. Así, el compuesto 1 de la tabla 130 tiene los mismos valores de W, X, Y, Z y R¹ que el compuesto 1 de la tabla 127, etc.

Tabla 131

La tabla 131 consiste en 48 compuestos de fórmula general (4) en donde W, X, Y, Z y R¹ tienen los mismos valores indicados en la tabla 127 y R⁷ es etilo. Así, el compuesto 1 de la tabla 130 es el mismo que el compuesto 1 de la tabla 127 excepto que, en el compuesto 1 de la tabla 131, R⁷ es etilo en lugar de metilo. Similarmente, los compuestos 2 a 48 de la tabla 131 son los mismos que los compuestos 2 a 48 de la tabla 127 excepto que, en los compuestos de la tabla 131, R⁷ es etilo.

Los compuestos de fórmula (1) son fungicidas activos y se pueden emplear para controlar uno o más de los siguientes patógenos:

Pyricularia oryzae (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo y otros *Pyricularia* spp. en otros hospedantes; *Puccinia triticina* (o *recondita*), *Puccinia striiformis* y otros *añublos en trigo*, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* y otros *añublos en cebada* y *añublos en otros hospedantes* (por ejemplo césped, centeno, café, peras, manzanas, cacahuets, remolacha, hortalizas y plantas ornamentales); *Erysiphe cichoracearum* en *cucurbitáceas* (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (mildeu pulverulento) en cebada, trigo, centeno y césped y otros mildes pulverulentos en varios hospedantes, tal 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* or *Septoria nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en *cereales* (por ejemplo trigo, cebada, centeno), césped y otros hospedantes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en *cacahuets* y otros *Cercospora* spp. en otros hospedantes, por ejemplo remolacha, plátanos, sojas y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, fresas, hortalizas, vides y otros hospedantes y otros *Botrytis* spp. en otros hospedantes; *Alternaria* spp. en hortalizas (por ejemplo zanahorias), colza, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo trigo) y otros hospedantes; *Venturia* spp. (incluyendo *Venturia inaequalis* (costra)) en manzanas, peras, frutos con hueso, nueces y otros hospedantes; *Cladosporium* spp. en una variedad de hospedantes incluyendo cereales (por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia* spp. en frutos con hueso, nueces y otros hospedantes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, cucurbitáceas y otros hospedantes; *Phoma* spp. en colza, césped, arroz, patatas, trigo y otros hospedantes; *Aspergillus* spp. y *Aureobasidium* spp. en trigo, madera y otros hospedantes; *Ascochyta* spp. en guisantes, trigo, cebada y otros hospedantes; *Stemphylium* spp. (*Pleospora* spp.) en manzanas, peras, cebollas y otros hospedantes; enfermedades del verano (por ejemplo úlcera amarga (*Glomerella cingulata*), úlcera negra o mancha de la hoja de frogeye (*Botryosphaeria obtusa*), mancha de frutos Brooks (*Mycosphaerella pomi*), añublo de la manzana Cedar (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), mancha fuliginosa (*Gloeodes pomigena*), mota de la mosca (*Schizothyrium pomi*) y úlcera blanca (*Botryosphaeria dothidea*)) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; otros mildes pulverulentos, tal como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros hospedantes, *Pseudoperonospora humuli* en *lúpulos* y *Pseudoperonospora cubensis* en *cucurbitáceas*; *Pythium* spp. (incluyendo *Pythium ultimum*) en césped y otros hospedantes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates y otros *Phytophthora* spp. en hortalizas, fresas, aguacate, pimiento, ornamentales, tabaco, cacao y otros hospedantes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz y césped y otros *Rhizoctonia* spp. en varios hospedantes tales como trigo y cebada, cacahuets, hortalizas, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuets, patatas, colza y otros hospedantes; *Sclerotium* spp. en césped, cacahuets y otros hospedantes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en una variedad de hospedantes incluyendo césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en plátanos, cacahuets, cítricos, pacana, papaya y otros hospedantes; *Diaporthe* spp. en cítricos, soja, melón, peras, altramuza y otros hospedantes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, olivas, pacana, rosas y otros hospedantes; *Verticillium* spp. en una variedad de hospedantes incluyendo lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. en colza y otros hospedantes; *Oncobasidium theobromae* en cacao causante de marchitamiento vascular; *Fusarium* spp., *Typhula* spp., *Microdochium nivale*, *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. y *Claviceps purpurea* en una variedad de hospedantes pero particularmente trigo, cebada, césped y maíz; *Ramularia* spp. en remolacha, cebada y otros hospedantes; enfermedades después de la recolección, en particular de frutas (por ejemplo *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum*

ES 2 280 808 T3

5 *musae* y *Gloeosporium musarum* en plátanos y *Botrytis cinerea* en uvas); otros patógenos en vides, notablemente *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* y *Stereum hirsutum*; otros patógenos en árboles (por ejemplo *Lophodermium seeditiosum*), en madera, notablemente *Cephaloscypha frugifera*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostoma piceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergii* y *Aureobasidium pullulans*; y vectores fúngicos de enfermedades víricas (por ejemplo *Polymyxa graminis* en cereales como el vector del virus mosaico amarillo de la cebada (BYMV) y *Polymyxa betae* en remolacha como el vector de rhizomania).

10 Un compuesto de fórmula (1) se puede mover de forma acropetal, basipetal o local en el tejido de una planta para resultar activo frente a uno o más hongos. Además, un compuesto de fórmula (1) puede ser lo suficientemente volátil para ser activo en fase vapor contra uno o más hongos existentes en la planta.

15 Por tanto, la invención proporciona un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) o de una composición que contiene un compuesto de fórmula (1), a una planta, una semilla de una planta, al emplazamiento de la planta o de la semilla o al suelo o cualquier otro medio de crecimiento de la planta, por ejemplo una solución nutriente.

20 El término “planta” tal y como aquí se emplea incluye plántulas, arbustos y árboles. Además, el método fungicida de la invención incluye tratamientos protectivos, curativos, sistémicos, erradicantes y antiesporulantes.

Los compuestos de fórmula (1) se emplean preferentemente para fines agrícolas, hortícolas y en el tratamiento de césped en forma de una composición.

25 Con el fin de aplicar un compuesto de fórmula (1) a una planta, una semilla de una planta, al emplazamiento de la planta o semilla o al suelo o a cualquier otro medio de crecimiento, el compuesto de fórmula (1) se formula normalmente como una composición que incluye, además del compuesto de fórmula (1), un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un agente de superficie activa (SFA). Los SFAs son compuestos químicos capaces de modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) al disminuir la tensión interfacial y con ello dar lugar a cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsificación y humectación). Es preferible que todas las composiciones (formulaciones tanto sólidas como líquidas) comprendan, en peso, de 0,0001 a 95%, más preferentemente de 1 a 85%, por ejemplo 5 a 60%, de un compuesto de fórmula (1). La composición se emplea generalmente para el control de hongos, de manera que se aplica un compuesto de fórmula (1) en una proporción 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.

35 Cuando se emplea en un revestimiento para semillas, el compuesto de fórmula (1) se utiliza en una proporción de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo, 0,001 g o 0,05 g), preferentemente de 0,005 g a 10 g, más preferentemente de 0,005 g a 4 g, por kg de semillas.

40 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 el mismo.

45 Según otro aspecto más, la invención proporciona un método para combatir y controlar hongos en un emplazamiento, que comprende tratar los hongos, o bien el emplazamiento de los mismos, con una cantidad fungicidamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (1).

50 Las composiciones se pueden seleccionar entre un número de tipos de formulación, incluyendo polvos espolvoreables (DP), polvos solubles (SP), gránulos solubles en agua (SG), gránulos dispersables en agua (WG), polvos humectables (WP), gránulos (GR) (de lenta o rápida liberación), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (OL), líquidos de volumen ultra-bajo (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (SC), aerosoles, formulaciones de nebulización/humo, suspensiones en cápsulas (CS) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido en cualquier caso dependerá de la finalidad particular contemplada y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (1).

55 Los polvos humectables (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, kiesegelguhr, creta, tierras de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros vehículos sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla a un polvo fino.

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

ES 2 280 808 T3

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

Los gránulos (GR) se pueden formar granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (1) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en polvo, bien empleando gránulos de partida pre-formados por absorción de un compuesto de fórmula (1) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granulado poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de batán, kieselguhr, tierras de diatomeas o carozos de maíz triturados) o por adsorción de un compuesto de fórmula (1) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tales como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y secando, si ello es necesario. Los agentes que son empleados normalmente para facilitar la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adhesivos (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). En los gránulos también se pueden incluir uno o más aditivos diferentes (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (DC) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en agua o un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o glicoléter. Estas soluciones pueden contener un agente de superficie activa (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o para evitar la cristalización en un tanque de pulverización).

Los concentrados emulsionables (EC) o las emulsiones de aceite-en-agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en un disolvente orgánico (que contiene opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para utilizarse en ECs incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (tal como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tal como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tal como dimetilacetamida de un ácido graso C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto EC se puede emulsionar espontáneamente tras la adición a agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización a través de dispositivos adecuados. La preparación de una EW implica la obtención de un compuesto de fórmula (1) como un líquido (en el caso de que no sea un líquido a temperatura ambiente, se puede fundir a una temperatura razonable, normalmente por debajo de 70°C) o en solución (disolviéndolo en un disolvente adecuado) y emulsionando entonces el líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más SFAs, bajo alto esfuerzo cortante, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para utilizarse en EWs incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tal como clorobencenos), disolventes aromáticos (tal como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos adecuados que presenten una baja solubilidad en agua.

Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más SFAs, para producir de manera espontánea una formulación líquida isotrópica, termodinámicamente estable. El compuesto de fórmula (1) está presente inicialmente en el agua o en la mezcla de disolvente/SFA. Disolventes adecuados para utilizarse en MEs incluyen aquellos descritos anteriormente para utilizarse en ECs o en EWs. La ME puede ser un sistema de aceite-en-agua o bien un sistema de agua-en-aceite (pudiéndose determinar el sistema particular mediante mediciones de la conductividad) y puede ser adecuada para mezclar, en la misma formulación, pesticidas solubles en agua o solubles en aceite. La ME es adecuada para diluirse en agua, de manera que permanezca como una microemulsión o de manera que forme una emulsión de aceite-en-agua convencional.

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

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (1) y un propulsor adecuado (por ejemplo, n-butano). El compuesto de fórmula (1) se puede también disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible en agua, tal como n-propanol) para proporcionar composiciones de utilidad en bombas de pulverización no presurizadas, accionadas manualmente.

El 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, humo que contiene el compuesto.

Las suspensiones en cápsulas (CS) se pueden preparar de manera similar a la preparación de formulaciones EW pero con una etapa de polimerización adicional, de manera que se obtiene una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en donde cada gotita de aceite está encapsulada por una vaina polimérica y contiene un compuesto de fórmula (1) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente para el mismo. La vaina polimérica se puede producir por una reacción de

ES 2 280 808 T3

policondensación interfacial o bien por un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula (1) y se pueden emplear para el tratamiento de semillas. También se puede formular un compuesto de fórmula (1) en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

5 La composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el comportamiento biológico de la composición (por ejemplo, mediante la mejora de la humectación, retención o distribución sobre superficies; resistencia a la lluvia sobre superficies tratadas; o absorción o movilidad de un compuesto de fórmula (1)). Dichos aditivos incluyen agentes de superficie activa, aditivos de pulverización a base de aceites, por ejemplo ciertos aceite minerales o aceites vegetales naturales (tal como aceite de soja o aceite de colza), y mezclas de estos con otros adyuvantes bio-mejoradores (ingredientes que pueden facilitar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (1)).

15 También se puede formular un compuesto de fórmula (1) para utilizarse como tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, incluyendo un polvo para el tratamiento en seco de semillas (DS), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo dispersable en agua para el tratamiento con suspensiones espesas (WS) o como una composición líquida, incluyendo un concentrado fluible (FS), una solución (LS) o una suspensión en cápsulas (CS). Las preparaciones de las composiciones DS, SS, WS, FS y LS son muy similares a aquellas, respectivamente, de las composiciones DP, SP, WP, SC y DC descritas anteriormente. Las composiciones para el tratamiento de semillas pueden incluir un agente para facilitar la adherencia de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).

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

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

30 Los SFAs aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato sódico), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecylbencenosulfonato sódico, dodecylbencenosulfonato cálcico, glicilnaftalenosulfonato y mezclas de di-isopropil- y tri-isopropil-naftalenosulfonatos de sodio), éter sulfatos, alcohol éter sulfatos (por ejemplo, lauret-3-sulfato sódico), éter carboxilatos (por ejemplo, lauret-3-carboxilato sódico), éteres fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por ejemplo la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; además, estos aditivos pueden estar

35 etoxilados), sulfosuccinamatos, sulfonatos de parafinas u olefinas, tauratos y lignosulfonatos.

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

40 Los SFAs adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (tal como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquifenoles (tal como oxilfenol, 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 en bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres de polietilenglicol y ácidos grasos); óxidos de aminas (por ejemplo, óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.

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

50 El compuesto de fórmula (1) se puede aplicar por cualquier medio conocido para la aplicación de compuestos fungicidas. Por ejemplo, se puede aplicar, formulado o sin formular, a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, tallos, ramas o raíces) a la semilla antes de plantarla o a otros medios en donde crecen las plantas o en donde han de ser plantadas (tal como la tierra que circunda a las raíces, la tierra en general, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónico), directamente o bien se puede pulverizar, espolvorear, aplicar por inmersión, aplicar como una formulación en crema o pasta, aplicar como un vapor o aplicar a través de la distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granulada o una composición envasada en una bolsa soluble en agua) en tierra o en un entorno acuoso.

60 El compuesto de fórmula (1) también se puede inyectar en las plantas o pulverizar sobre la vegetación empleando técnicas de pulverización electrodinámicas u otros medios de volumen bajo, o bien se puede aplicar mediante sistemas de irrigación en el suelo o aéreos.

65 Las composiciones para utilizarse como preparados acuosos (soluciones o dispersiones acuosas) se suministran generalmente en forma de un concentrado que contiene una alta protección del ingrediente activo, añadiéndose el concentrado en agua antes de su uso. Suele ser necesario que estos concentrados, que pueden incluir DCs, SCs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs y CSs, soporten el almacenamiento durante periodos prolongados y que, después de dicho almacenamiento, sean capaces de añadirse en agua para formar preparados acuosos que permanecen homogéneos durante un tiempo suficiente para que los mismos puedan ser aplicados mediante dispositivos de pulverización

ES 2 280 808 T3

convencionales. Dichos preparados acuosos pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (1) (por ejemplo, de 0,0001 a 10%, en peso) dependiendo de la finalidad para la cual se ha de utilizar.

5 El compuesto de fórmula (1) se puede emplear en mezclas con fertilizantes (por ejemplo, fertilizantes que contienen nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulación adecuados incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen adecuadamente hasta 25% en peso del compuesto de fórmula (1).

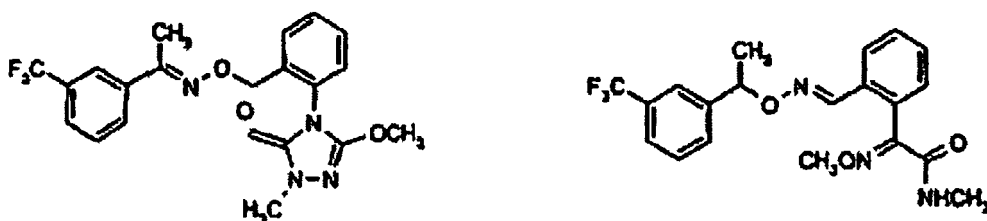
10 Por tanto, la invención proporciona también una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula (1).

Las composiciones de esta invención pueden contener otros compuestos que tienen actividad biológica, por ejemplo, micronutrientes o compuestos que presentan una actividad fungicida similar o complementaria o que poseen actividad reguladora del crecimiento de las plantas, herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.

15 Mediante la inclusión de otro fungicida, la composición resultante puede tener un espectro de actividad más amplio o un nivel superior de actividad intrínseca en comparación con el compuesto de fórmula (1) por sí solo. Además, el otro fungicida puede tener un efecto sinérgico sobre la actividad fungicida del compuesto de fórmula (1).

20 El compuesto de fórmula (1) puede ser el único ingrediente activo de la composición o bien puede estar mezclado con uno o más ingredientes activos adicionales tales como un pesticida, fungicidas, un producto sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento de las plantas, cuando resulte adecuado. El ingrediente activo adicional puede: proporcionar una composición que tiene un espectro de actividad más amplio o una mayor resistencia en un emplazamiento; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo, aumentando la velocidad del efecto o contrarrestando la repelencia) del compuesto de fórmula (1); o ayudar a contrarrestar o evitar el desarrollo de resistencia a componentes 25 individuales. El ingrediente activo adicional particular dependerá de la utilidad proyectada para la composición.

Ejemplos de compuestos fungicidas que se pueden incluir en la composición de la invención son AC 382042 (*N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida), acibenzolar-*S*-methyl, alanycarb, aldimorph, anilazine, azaconazole, azafenidin, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb, biloxazol, bitertanol, blasticidin S, boscalid (nuevo nombre para nicobifen), bromuconazole, bupirimate, captafol, captan, carbendazim, carbendazim chlorhydrate, carboxin, carpropamid, carvone, CGA 41396, CGA 41397, chinomethionate, chlorbenzthiazole, chlorothalonil, chlorozolinate, clozylacon, compuestos conteniendo cobre tales como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla Burdeus, cyamidazosulfamid, cyazofamid (IKF-916), cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, debacarb, disulfuro de di-2-piridilo, 1,1'-dioxido, dichlofluanid, diclocymet, 35 diclomezine, dicloran, diethofencarb, difenoconazole, difenzoquat, diflumetorim, *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-bencil tiofoafato, dimefluazole, dimetconazole, dimethirimol, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, dinocap, dithianon, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorph, dodine, doguadine, edifenphos, epoxiconazole, ethaboxam, ethirimol, (*Z*)-*N*-bencil-*N*[(metil(metiltioetilidenaminoxicarbonil)amino)tio]- β -alaninato de etilo, etridiazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil (AC 382042), fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin acetate, fentin hydroxide, ferbam, ferimzone, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorph, fluoroimide, fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminium, fu-beridazole, furalaxyl, furametpyr, guazatine, hexaconazole, hydroxyisoxazole, hymexazole, imazalil, imibenconazole, iminoctadine, iminoctadine triacetate, ipconazole, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, isopropanil butil carbamato, isoprothiolane, kasugamycin, kresoxim-methyl, LY186054, LY211795, LY 248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, 45 mepanipyrim, mepronil, metalaxyl, metalaxyl M, metconazole, metiram, metiram-zinc, metominostrobin, metrafenone, MON65500 (*N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofen-3-carboxamida), myclobutanil, NTN0301, neosozin, dimetilditocarbamato de níquel, nitrothale-isopropyl, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, orysastrobin, oxadixyl, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazole, oxycarboxin, pefurazoate, penconazole, pencycuron, phenazin oxide, ácido de fósforo, phthalide, picoxystrobin, polyoxin D, polyram, probenazole, prochloraz, procymidone, propamocarb, propamocarb hydrochloride, propiconazole, propineb, ácido propiónico, proquinazid, prothioconazole, pyraclostrobin, pyrazophos, pyrifenox, pyrimethanil, pyroquilon, pyroxyfur, pyrrolnitrin, compuestos de amonio cuaternario, quinomethionate, quinoxifen, quintozone, silthiofam (MON 65500), *S*-imazalil, simeconazole, sipconazole, pentaclorofenato sódico, spiroxamine, estreptomina, azufre, tebuconazole, teclotalam, tecnazene, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, 2-(tiocianometiltio)-benzotiazol, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, timibenconazole, 55 tolclofos-methyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazbutil, triazoxide, tricyclazole, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizole, triforine, triticonazole, validamycin A, vapam, vinclozolin, XRD-563, zineb, ziram, zoxamide y compuestos de las fórmulas:



ES 2 280 808 T3

Los compuestos de fórmula (1) se pueden mezclar con tierra, turba u otros medios que favorecen la formación de raíces para la protección de las plantas contra enfermedades portadas por las semillas, por la tierra o por las hojas.

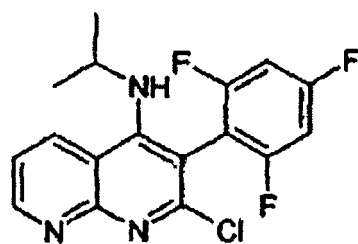
Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de manera que los mismos no conducen fácilmente al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias, se pueden preparar otros tipos de formulación. Por ejemplo, cuando un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, puede ser posible, no obstante, dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua mediante la dispersión del ingrediente activo sólido como una suspensión (empleando una preparación análoga a la de un SC) pero dispersando el ingrediente activo líquido como una emulsión (empleando una preparación análoga a la de una EW). La composición resultante es una formulación en suspoemulsión (SE).

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos en donde se emplean las siguientes abreviaturas:

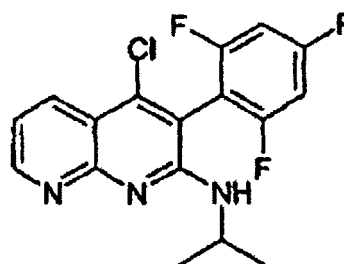
ml = mililitros	DCM = diclorometano
g = gramos	DMF = N,N-dimetilformamida
ppm = partes por millón	DMSO = dimetilsulfóxido
s = singlete	DMAP = 4-dimetilaminopiridina
d = doblete	
t = triplete	EDC = hidrocloreuro de 1-etil-3-N,N-dimetilaminopropilcarbodiimida
q = cuartete	
m = multiplete	NMR = resonancia magnética nuclear
b = ancho	HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
f = fino	

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de [2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isopropilamina (Compuesto No. 3, Tabla 1) y [4-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridin-2-il]-isopropilamina (Compuesto No. 3, Tabla 6)



Compuesto No. 3, Tabla 1



Compuesto No. 3, Tabla 6

Etapas

Se suspendió éster etílico de ácido 2-aminonicotínico (2,4 g) en tolueno seco (50 ml). A la suspensión agitada, se añadió cloruro de 2,4,6-trifluorfenilacetilo (3,0 g) en tolueno seco (20 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (100 ml), se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para proporcionar éster etílico de ácido 2-[2-(2,4,6-trifluorfenil)-acetilamino]-nicotínico como un sólido amarillo (4,5 g, 93%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,33 (t,3H), 4,00 (s,2H), 4,31 (q,2H), 6,63 (m,2H); 7,00 (dd,1H), 8,25 (dd,1H), 8,50 (dd,1H), 10,86 (s,1H).

ES 2 280 808 T3

Etapa 2

Se disolvió el producto de la etapa 1 (3,0 g) en tolueno (100 ml) y se añadió en porciones hidruro sódico (1,0 g de una dispersión al 60% en aceite mineral). Surgió una reacción inmediata y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó para proporcionar un sólido blanco (3 g), el cual fue luego acidificado con ácido clorhídrico diluido. La suspensión blanca resultante se filtró y se recogió, se lavó con éter y se secó para proporcionar 3-(2,4,6-trifluorfenil)-1H[1,8]naftiridin-2,4-diona (1,6 g, 62%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ ppm: 7,26 (m,3H), 8,35 (dd,1H), 8,59 (dd,1H), 11,21 (s,1H), 11,97 (s,1H).

Etapa 3

Se añadió el producto de la etapa 2 (1,0 g) en porciones a oxicluro de fósforo (18 ml) con agitación. La reacción fue exotérmica. La mezcla se volvió amarilla en forma de una suspensión fina y luego se reflujo durante 3 horas. Se evaporó el exceso de oxicluro de fósforo, se diluyó la mezcla con éter dietílico y luego se lavó con hielo-agua y salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para proporcionar 2,4-dicloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridina como un sólido amarillo (1,0 g, 88%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,81 (m,2H), 7,61 (dd,1H), 8,60 (dd,1H), 9,17 (dd,1H).

Etapa 4

El producto de la etapa 3 (0,12 g), isopropilamina (0,3 ml) y N-etil-diisopropilamina (0,10 g) se refluieron en DMF (8 ml) en un tubo sellado a 50°C durante 17 horas. La mezcla de reacción de color oscuro se evaporó para proporcionar un aceite, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60, acetato de etilo/hexano 1/3) para proporcionar [2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isopropilamina como cristales blancos (0,059 g, 46%), p.f. 193°C.

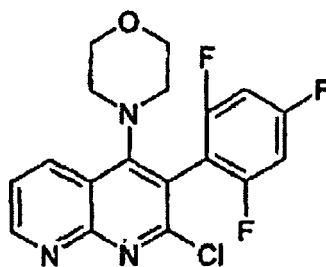
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,06 (d,6H), 3,68 (m,1H), 4,04 (m,1H), 6,80 (m,2H), 7,36 (dd,1H), 8,28 (dd,1H), 9,00 (dd,1H)

y [4-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridin-2-il]-isopropilamina como cristales amarillos (0,039 g, 30%), p.f. 202°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,24 (d,6H), 4,35 (m,1H), 4,70 (m,1H), 6,93 (m,2H), 7,70 (dd,1H), 8,38 (dd,1H), 8,67 (dd,1H).

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-4-morfolin-4-il-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridina (Compuesto No. 20, Tabla 1).

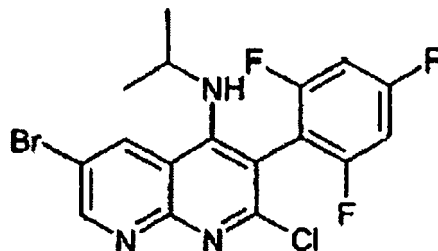


2,4-dicloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridina (0,12 g, el producto del ejemplo 1, etapa 3) y morfolina (0,01 ml) se refluieron en DMF (8 ml) en un tubo sellado a 50°C durante 17 horas. La mezcla de reacción de color oscuro se evaporó para obtener un aceite, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60, acetato de etilo/hexano 1/3) para proporcionar el compuesto del título como una miel amarilla (0,087 g, 63%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3,34 (m,2H), 3,62 (m,2H), 6,90 (m,2H), 7,43 (dd,1H), 8,51 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H).

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la preparación de [6-bromo-2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,8]naftiridin-4-il]-isopropilamina (Compuesto No. 3, Tabla 111).

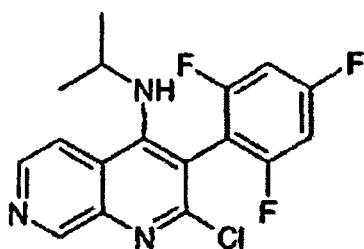


A partir de éster etílico de ácido 2-amino-5-bromo-nicotínico y usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, etapas 1 a 4, se preparó el compuesto del título (41%), como cristales amarillos, p.f. 202°C.

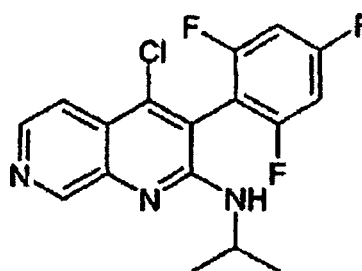
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,36 (d,6H), 3,94 (m,1H), 4,25 (m,1H), 7,06 (m,2H), 8,64 (d,1H), 9,25 (d,1H).

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación de [2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,7]naftiridin-4-il]-isopropilamina (Compuesto No.3, Tabla 21), y [4-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,7]naftiridin-2-il]-isopropilamina (Compuesto No.3, Tabla 117).



Compuesto No. 3, Tabla 21



Compuesto No. 3, Tabla 117

Etapa 1

Se suspendió ácido 3-amino-4-piridincarboxílico (5,52 g) en etanol (300 ml) a temperatura ambiente, con agitación. Se añadió inicialmente un equivalente de DMAP (10,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente para producir una suspensión. Se añadió un segundo equivalente de DMAP y la suspensión desapareció. Se añadió entonces EDC (8,0 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se separó el disolvente para proporcionar un aceite amarillo, soluble en agua. La fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente se obtuvo un lodo (16,2 g) que se pasó a través de un taco de gel de sílice (40-60) eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar un líquido amarillo (4,5 g), el cual según NMR consistía en el producto deseado 3-amino-4-piridincarboxilato de etilo en una relación de 2:1 con DMAP, y que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,4 (t,3H), 4,4 (q,2h), 5,8 (bs,2H), 7,6 (d,1H), 7,95 (d,1H), 8,2 (s,1H).

Etapa 2

El éster en bruto de la etapa 1 (4,5 g) se disolvió en DCM seca (30 ml) y se añadió luego piridina (5,0 ml) para proporcionar una solución de color marrón oscuro. La solución agitada se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-trifluorfenilacetilo (3,1 g) en DCM seca (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y se dejó durante la noche. El disolvente se separó para proporcionar un lodo de color naranja, se añadió agua y el sólido se disolvió en acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico, seguido por una

ES 2 280 808 T3

pequeña cantidad de solución de ácido clorhídrico 1 M, luego con agua y se secó con sulfato de magnesio. Se evaporó el acetato de etilo para proporcionar un sólido (6,5 g), el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60), diluyendo con acetato de etilo, para proporcionar 3-[2-(2,4,6-trifluorfenil)-acetilamino]-piridin-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (3,2 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (t,3H), 3,8 (fd,2H), 4,45 (q,2H) 6,75 (t,2H), 7,8 (d,2H), 8,45 (d,2H), 10,0 (s,1H), 11,0 (s,1H).

Etapa 3

Se agitaron el producto de la etapa 2 (3,0 g) y carbonato potásico (1,6 g) en DMF seca (100 ml) a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el exceso de DMF se evaporó para proporcionar un aceite de color negro. Se añadió agua (100 ml) y luego se lavó con acetato de etilo. La fracción acuosa se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M a pH neutro y el agua se evaporó para proporcionar un sólido, el cual se extrajo entonces con metanol. El extracto metanólico se evaporó para proporcionar la 3-(2,4,6-trifluorfenil)-1H-[1,7]naftiridin-2,4-diona en bruto como un sólido cristalino de color marrón oscuro (2,0 g), la cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,8 (t, 2H), 7,95 (m,2H), 8,2 (d,1H).

Etapa 4

Se añadió el producto de la etapa 3 (0,4 g) a oxiclورو de fósforo (5,0 ml) y la mezcla de reacción se llevó a 85°C con agitación y luego se agitó durante 5 horas. Se evaporó el oxiclورو de fósforo en exceso para proporcionar un aceite marrón, el cual se disolvió en éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua fría. La capa de éter se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar un lodo (0,150 g), el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60), eluyendo con éter dietílico, para proporcionar 2,4-dicloro-3-82,4,6-trifluorfenil)-[1,7]naftiridina como un aceite (0,10 g) que solidificó tras el reposo.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,9 (t,2H), 8,05 (d,1H), 8,8 (d,1H), 9,5 (s,1H), M^+ 329.

Etapa 5

El producto de la etapa 4 (0,09 g) se disolvió en DCM (3,0 ml) y se transfirió a un tubo sellado conteniendo isopropilamina (1,0 ml), N-etil-diisopropilamina (0,07 g) y dimetilacetamida (1,0 ml). El recipiente se selló y se calentó suavemente a 60°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió y evaporó para obtener un aceite, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60) eluyendo con éter dietílico. Se obtuvieron dos isómeros: [2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,7]naftiridin-4-il]-isopropilamina como un aceite (0,028 g).

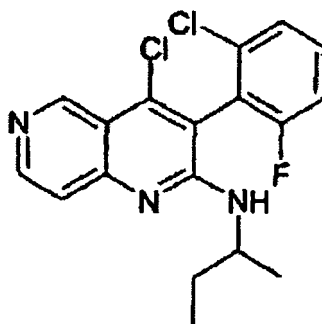
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,1 (d, 6H), 3,75 (m,1H), 4,3 (bd,1H), 6,9 (t,2H), 7,7,5(d,1H), 8,6 (d,1H), 9,35 (s,1H).

El segundo isómero, [4-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,7]naftiridin-4-il]-isopropilamina, se obtuvo como una mezcla con el compuesto dicloro de partida y se hizo reaccionar de nuevo y se purificó por cromatografía como anteriormente se ha descrito, para proporcionar el compuesto como un aceite.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,1 (d,6H), 4,25 (bd,1H), 4,5 (m,1H), 6,9 (t,2H), 7,75 (d,1H), 8,4 (d,1H), 9,15 (s,1H).

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de N-sec-butil-4-cloro-3-(2-cloro-6-fluorfenil)-1,6-naftiridin-2-amina (Compuesto No. 23, Tabla 126)



ES 2 280 808 T3

Etapa 1

Se disolvió 4-aminopiridin-3-carboxilato de etilo (1,5 g) en tolueno seco (50 ml) para obtener una solución de color amarillo pálido y se añadió cloruro de 2-cloro-6-fluorfenilacetilo (1,87 g) en DCM seca (13 ml). La mezcla de reacción de color amarillo brillante se calentó a 95°C durante 4 horas. La solución parduzca se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, salmuera y luego con ácido clorhídrico diluido, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó para obtener un sólido marrón, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60) eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1, para proporcionar 4-(2-(2-cloro-6-fluorfenil)-acetamido)-piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (1,4 g), p.f. 114-116°C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,32 (t,3H), 3,91 (s,2H), 4,28 (q,2H), 7,02 (m,1H), 7,21 (m,2H), 8,51 (m,2H), 9,07 (s,1H), 11,2 (s,1H).

Etapa 2

El producto de la etapa 1 (1,0 g) se disolvió en DMF (15 ml) y se añadió carbonato potásico sólido (0,8 g). La solución amarilla pálida resultante se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó para obtener un sólido amarillo (3 g), el cual se acidificó entonces con ácido clorhídrico diluido. La suspensión blanca resultante se filtró y se recogió, se lavó con éter y se secó para proporcionar 3-(2-cloro-6-fluorfenil)-1H-[1,6]naftiridin-2,4-diona (0,8 g), p.f. 249°C.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ppm: 6,80 (d,1H), 7,00 (m,1H), 7,13 (m,2H), 8,10 (d,1H), 8,62 (d,1H), 12,11 (s,1H).

Etapa 3

El producto de la etapa 2 (0,70 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (15 ml). Se añadieron con agitación DMF (2 ml) y oxicluro de fósforo (2 ml). La suspensión amarilla pálida se refluó entonces durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y luego se lavó con agua para proporcionar 2,4-dicloro-3-(2-cloro-6-fluorfenil)-1,6-naftiridina como un sólido de color amarillo claro (0,38 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,12 (td,1H), 7,32 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,87 (bs,1H), 8,88 (bs,1H) 9,40 (bs,1H).

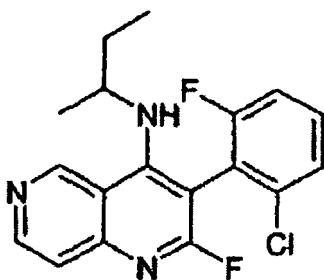
Etapa 4

El producto de la etapa 3 (0,10 g) se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió sec-butilamina (0,2 ml) y la mezcla se refluó en un tubo sellado a 70°C durante 14 horas. La mezcla de reacción de color oscuro se evaporó para proporcionar un aceite, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60) en acetato de etilo:hexano 1:1 para proporcionar N-sec-butil-4-cloro-3-(2-cloro-6-fluorfenil)-1,6-naftiridin-2-amina como una goma de color amarillo claro (0,08 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,08 (m,3H), 1,10 (t,3H), 1,48 (m,2H), 4,18 (m,1H), 4,28 (m,1H), 7,10 (m,1H), 7,36 (t,1H), 7,40 (m,1H), 8,52 (d,1H), 9,20 (s,1H), 9,30 (s,1H).

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la preparación de N-sec-butil-3-(2-cloro-6-fluorfenil)-2-flúor-1,6-naftiridin-4-amina (Compuesto No. 19221, Tabla 103)



Etapa 1

Se disolvió 2,4-dicloro-3-(2-cloro-6-fluorfenil)-1,6-naftiridina (0,20 g) en sulfolano (2 ml). Se añadió fluoruro potásico (0,11 g) y la mezcla se calentó en un tubo sellado a 120°C durante 14 horas. La mezcla de reacción de

ES 2 280 808 T3

color miel se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y luego se lavó de forma extensiva con agua. Después de la evaporación del disolvente, el aceite de color amarillo claro resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60) eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:4, para proporcionar 3-(2-cloro-6-fluorfenil)-2,4-difluor-1,6-naftiridina como un sólido amarillo claro (0,10 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 7,06 (m,1H), 7,20 (m,1H), 7,31 (m,1H), 8,53 (d,1H), 9,20 (d,1H).

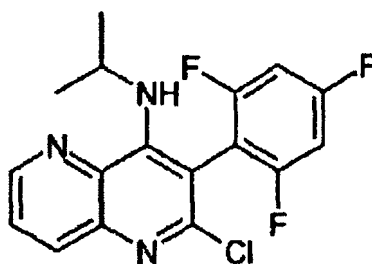
Etapa 6

Se disolvió el producto de la etapa 1 (0,10 g) en DMF (2 ml). Se añadieron sec-butilamina (0,1 ml) y DMAP (0,001 g) y la mezcla se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción de color marrón se diluyó con éter dietílico, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, la goma amarilla resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60) en acetato de etilo:hexano 1:3 para proporcionar N-sec-butil-3-(2-cloro-6-fluorfenil)-2-flúor-1,6-naftiridin-4-amina como un sólido de color amarillo oscuro (0,06 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,082 (m,3H), 1,20 (m,3H), 1,34 (m,2H), 3,02 (m,1H), 5,08 (m,1H), 7,10 (d,1H), 7,28 (m,1H), 7,38 (m,1H), 8,58 (d,1H), 9,20 (s,1H), 9,30 (s,1H).

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación de [2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-isopropilamina (Compuesto No. 3, Tabla 11)



Etapa 1

Se suspendió ácido 3-amino-2-picolínico (4,14 g) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente con agitación. Se añadió DMAP (3,7 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió otro equivalente de DAMP (3,7 g) y la suspensión desapareció y entonces se añadió EDC (5,80 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se evaporó el etanol para proporcionar un aceite oscuro, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente proporcionó 3-amino-2-picolinato de etilo como un sólido (6,5 g), mezclado en una relación de 2:1 con DMAP.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,4 (t,3H), 4,45 (q,2h), 5,8 (bs,2H), 7,05 (d,1H), 7,2 (dd,1H), 8,05 (fd,1H).

Etapa 2

El producto en bruto de la etapa 1 (6,5 g) se disolvió en DCM (150 ml) y se añadió trietilamina (5,0 ml) para obtener una solución de color marrón oscuro. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-trifluorfenilacetilo (8,0 g) en DCM seca (20 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas y se dejó en reposo durante 18 horas. El disolvente se evaporó para obtener un lodo de color naranja, se añadió agua y el sólido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato sódico y agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El acetato de etilo se evaporó para obtener un sólido (8,5 g), el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60), eluyendo con acetato de etilo para obtener un sólido que se trituró con éter dietílico para proporcionar éster etílico de ácido 3-[2-(2,4,6-trifluorfenil)-acetilamino]-piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (3,0 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,45 (t,3H), 3,85 (d,2H), 4,5 (q,2H) 6,75 (t,2H), 7,5 (m,1H), 8,45 (d,2H), 9,0 (d,1H), 11,2 (s,1H).

ES 2 280 808 T3

Etapa 3

El producto de la etapa 2 (0,80 g) y carbonato potásico (0,40 g) se agitaron en DMF seca (10 ml) a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se dejó durante 18 horas y la DMF se evaporó para obtener un sólido. Este se diluyó con agua (1 ml), se acidificó hasta neutralizar y el agua se evaporó para obtener un sólido, el cual se extrajo entonces con metanol. El metanol se evaporó para obtener 3-(2,4,6-trifluorfenil)-1H-[1,5]naftiridin-2,4-diona como un sólido de color melocotón (0,15 g), el cual se utilizó sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 6,88 (m,2H), 7,45 (m,1H), 7,72 (m,1H), 8,10 (d,1H).

Etapa 4

El producto de la etapa 3 (0,20 g) se añadió a oxiclورو de fósforo (5,0 ml) y la suspensión se agitó y se llevó a 85°C durante 5 horas. El oxiclورو de fósforo se evaporó para obtener un aceite marrón que se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua fría. Se separó la capa de DCM, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para obtener 2,4-dicloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,5]naftiridina como un sólido (0,070 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6,9 (t,2H), 7,9 (m,1H), 8,5 (d,1H), 9,2 (bs,1H).

Etapa 5

El producto de la etapa 4 (0,070 g) se disolvió en isopropilamina (1,0 ml) y se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 2 horas. Se evaporó la isopropilamina y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (40-60) eluyendo con éter dietílico para proporcionar [2-cloro-3-(2,4,6-trifluorfenil)-[1,5]naftiridin-4-il]-isopropilamina como una goma amarilla (0,009 g).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,1 (d,6H), 3,25 (m,1H), 6,8 (t,2H), 7,6 (dd,1H), 8,35 (d,1H), 8,7 (d,1H).

TABLA 132

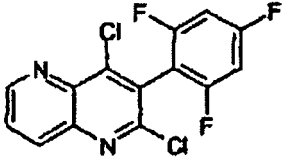
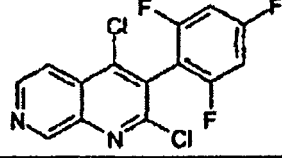
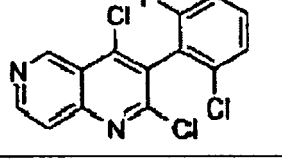
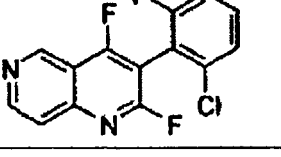
Compuesto No.	Tabla No.	Estructura del compuesto	Datos NMR (ppm, en CDCl_3 , salvo que se indique otra cosa) o p.f.
3	1		1,06 (d,6H), 3,68 (m,1H), 4,04 (m,1H), 6,80 (m,2H), 7,36 (dd,1H), 8,28 (dd,1H), 9,00 (dd,1H)
20	1		3,34 (m,2H), 3,62 (m,2H), 6,90 (m,2H), 7,43 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H)
3	6		1,24 (d,6H), 4,35 (m,1H), 4,70 (m,1H), 6,93 (m,2H), 7,70 (dd,1H), 8,38 (dd,1H), 8,67 (dd,1H), 8,67 (dd,1H)

ES 2 280 808 T3

Compuesto No.	Tabla No.	Estructura del compuesto	Datos NMR (ppm, en CDCl ₃ , salvo que se indique otra cosa) o p.f.
3	11		1,1 (d,6H), 3,25 (m,1H), 6,8 (t,2H), 7,6 (dd,1H), 8,35 (d,1H), 8,7 (d,1H)
3	21		1,1 (d,6H), 3,75 (m,1H), 4,3 (bd,1H), 6,9 (t,2H), 7,75 (d,1H), 8,6 (d,1H), 9,35 (s,1H)
19221	103		0,082 (m,3H), 1,20 (m,3H), 1,34 (m,2H), 3,02 (m,1H), 5,08 (m,1H), 7,10 (d,1H), 7,28 (m,1H), 7,38 (m,1H), 8,58 (d,1H), 7,28 (m,1H), 7,38 (m,1H), 8,58 (d,1H), 9,20 (s,1H), 9,30 (s,1H)
3	111		1,36 (d,6H), 3,94 (m,1H), 4,25 (m,1H), 7,06 (m,2H), 8,64 (d,1H), 9,25 (d, 1H)
3313	111		165-166° C
3	117		1,1 (d,6H), 4,25 (bd,1H), 4,5 (m,1H), 6,9 (t,2H), 7,75 (d,1H), 8,4 (d,1H), 9,15 (s,1H)
23	126		0,08 (m,3H), 1,10 (t,3H), 1,48 (m,2H), 4,18 (m,1H), 4,28 (m,1H), 7,10 (m,1H), 7,36 (t,1H), 7,40 (m,1H), 8,52 (d,1H), 9,20 (s,1H), 9,30 (s,1H)
1	131		1,33 (t,3H), 4,00 (s,2H), 4,31 (q,2H), 6,63 (m,2H); 7,00 (dd,1H), 8,25 (dd,1H), 8,50 (dd,1H), 10,86 (s,1H)

ES 2 280 808 T3

Compuesto No.	Tabla No.	Estructura del compuesto	Datos NMR (ppm, en CDCl ₃ , salvo que se indique otra cosa) o p.f.
13	131		1,45 (t,3H), 3,85 (d,2H), 4,5 (q,2H) 6,75 (t,2H), 7,5 (m,1H), 8,45 (d,2H), 9,0 (d,1H), 11,2 (s,1H)
25	131		1,45 (t,3H), 3,8 (fd,2H), 4,45 (q,2H) 6,75 (t,2H), 7,8 (d,2H), 8,45 (d,2H), 10,0 (s,1H), 11,0 (s,1H)
42	131		114-116° C
1	128		7,26 (m,3H), 8,35 (dd,1H), 8,59 (dd,1H), 11,21 (s,1H), 11,97 (s, 1H)
13	128		6,88 (m,2H), 7,45 (m,1H), 7,72 (m,1H), 8,10 (d,1H)
25	128		6,8 (t, 2H), 7,95 (m,2H), 8,2 (d, 1H)
42	128		249° C
1	129		151-153° C

Compuesto No.	Tabla No.	Estructura del compuesto	Datos NMR (ppm, en CDCl ₃ , salvo que se indique otra cosa) o p.f.
13	129		6,9 (t,2H), 7,9 (m,1H), 8,5 (d,1H), 9,2 (bs,1H)
25	129		6,9 (t,2H), 8,05 (d,1H), 8,8 (d,1H), 9,5 (s,1H)
42	129		7,12 (td,1H), 7,32 (d,1H), 7,41 (dd,1H), 7,87 (bs,1H), 8,88 (bs,1H) 9,40 (bs,1H)
42	130		7,06 (m,1H), 7,20 (m,1H), 7,31 (m,1H), 8,53 (d,1H), 9,20 (d,1H)

Ejemplo 8

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

Los compuestos fueron ensayados en una prueba con un disco de hoja por los métodos descritos a continuación. Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua a 200 ppm.

Erysiphe graminis f. sp. hordei (mildeu pulverulento de la cebada): se colocaron segmentos de hojas de cebada sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Erysiphe graminis f. sp. tritici (mildeu pulverulento del trigo): se colocaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Puccinia recondita f. sp. tritici (añublo marrón del trigo): se colocaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Pyricularia oryzae (añublo del arroz): se colocaron segmentos de hojas de arroz sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Botrytis cinerea (moho gris): se colocaron discos de hojas de judía sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

ES 2 280 808 T3

5 *Phytophthora infestans* (añublo tardío de patata sobre tomate): se colocaron discos de hojas de tomate sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

10 *Plasmopara viticola* (mildeu pulverulento de la vid): se colocaron discos de hojas de vid sobre agar en una placa de 24 pocillos y se pulverizaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, durante un tiempo comprendido entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hojas con una suspensión de esporas del hongo. Después de la incubación adecuada, se evaluó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Los siguientes compuestos proporcionaron un control de la enfermedad superior al 60%:

15 *Plasmopara viticola*, Compuestos 3 (111);

Phytophthora infestans, Compuestos 20 (1);

20 *Erysiphe graminis f.sp. hordei*, Compuestos 3 (1), 20 (1), 3 (111);

Erysiphe graminis f.sp. tritici, Compuestos 3 (1), 3 (11), 3 (21);

Puccinia recondita f.sp. tritici, Compuestos 3 (1), 3 (117);

25 *Pyricularia oryzae*, Compuestos 3 (1), 20 (1), 3 (21);

Botrytis cinerea, Compuestos 3 (1).

30

35

40

45

50

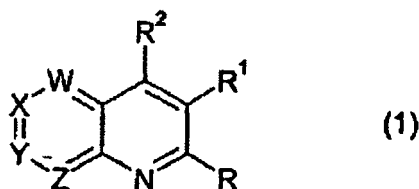
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1):



en donde

W, X e Y son todos CH y Z es N;

R es halo;

R¹ es arilo, heteroarilo, morfolino, piperidino o pirrolidino;

R² es NR³R⁴;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-6C, heteroarilo, heteroarilalquilo 1-8C, NR⁵R⁶ con la condición de que ambos R³ y R⁴ no son H o NR⁵R⁶, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileno 3-7C o alquenileno 3-7C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo); y

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

estando cualquiera de los grupos o mitades (distintos de R⁸) alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, trialquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alquenilo 2-6C, alquinilo 2-6C, alcoxi 1-6C, alquenal(2-6C)oxi, alquinal(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^{'''}R^{''''}, -NHCOR^{'''}, -NHCONR^{'''}R^{''''}, -CONR^{'''}R^{''''}, -SO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -COR^{'''}, -CR^{'''}=NR^{''''} o -N=CR^{'''}R^{''''}, en donde R^{'''} y R^{''''} son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R³ es alquilo 1-8C, haloalquilo 1-8C, hidroxialquilo 1-8C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-8C, alcoxi(1-4C)haloalquilo 1-8C, trialquil(1-4C)sililalquilo 1-6C, alquil(1-4C)carbonilalquilo 1-8C, alquil(1-4C)carbonilhaloalquilo 1-8C, fenilalquilo 1-4C, alquenilo 2-8C, haloalquenilo 2-8C, alquinilo 2-8C, cicloalquilo 3-8C opcionalmente sustituido con cloro, fluor o metilo, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-4C, fenilamino, piperidino o morfolino, estando el anillo fenilo de fenilalquilo o fenilamino opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

R⁴ es H, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C o amino, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileno 3-7C o alquenileno 3-7C opcionalmente sustituida con metilo, o

ES 2 280 808 T3

junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo de morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo de piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo), en donde los anillos de morfolina o piperazina están opcionalmente sustituidos con metilo.

5 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno o con uno a tres sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, o piperidino o morfolino ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo;

15 4. Un compuesto según la reivindicación 2 en donde R¹ es 2,6-difluorfenilo, 2-flúor-6-clorofenilo, 2,5,6-trifluorfenilo, 2,4,6-trifluorfenilo, 2,6-difluor-4-metoxifenilo o pentafluorfenilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

W, X e Y son todos CH y Z es N;

R es halo;

R¹ es arilo, heteroarilo, morfolino, piperidino o pirrolidino;

R² es NR³R⁴;

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo 1-8C, alqueno 2-8C, alquino 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-6C, heteroarilo, heteroarilalquilo 1-8C, NR⁵R⁶ con la condición de que ambos R³ y R⁴ no son H o NR⁵R⁶, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alqueno 3-7C o alqueno 3-7C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo); y

R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alqueno 2-8C, alquino 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

estando cualquiera de los grupos o mitades alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, trialquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

estando cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, alcoxi 1-6C, alquenoil(2-6C)oxi, alquinoil(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR⁷R⁸”, -NHCOR⁷”, -NHCONR⁷R⁸”, -CONR⁷R⁸”, -SO₂R⁷”, -OSO₂R⁷”, -COR⁷”, -CR⁷=NR⁸” o -N=CR⁷R⁸”, en donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

W, X e Y son todos CH y Z es N;

R es halo;

R¹ es arilo, heteroarilo, morfolino, piperidino o pirrolidino;

R² es NR³R⁴;

ES 2 280 808 T3

R³ es alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alqueno 2-4C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C o fenilamino en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

5 R⁴ es H, alquilo 1-4C o amino, o

R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 4-6C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

10 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo); y

15 estando cualquiera de los grupos o mitades alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, alquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

20 estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, alcoxi 1-6C, alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benziloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^{'''}R^{'''}, -NHCOR^{'''}, -NHCONR^{'''}R^{'''}, -CONR^{'''}R^{'''},
25 -SO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -COR^{'''}, -CR^{'''}=NR^{'''} o -N=CR^{'''}R^{'''}, en donde R^{'''} y R^{'''} son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C) alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C.

30 7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

W, X e Y son todos CH y Z es N;

R es halo;

35 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido;

R² es NR³R⁴;

40 R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo 1-8C, alqueno 2-8C, alquino 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-6C, heteroarilo, heteroarilalquilo 1-8C, NR⁵R⁶ con la condición de que ambos R³ y R⁴ no son H o NR⁵R⁶, o

45 R³ y R⁴ forman juntos una cadena alquileo 3-7C o alqueno 3-7C opcionalmente sustituida con uno o más grupos alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C, o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R³ y R⁴ forman un anillo morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo); y

50 R⁵ y R⁶ son independientemente H, alquilo 1-8C, alqueno 2-8C, alquino 2-8C, arilo, arilalquilo 1-8C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-8C)alquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo 1-8C;

55 estando cualquiera de los grupos o mitades alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo anteriores opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, alcoxi 1-6C, alquil(1-6C)carbonilo, alcoxi(1-6C)carbonilo, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, alquil(1-4C)sililo, alquil(1-6C)amino o dialquil(1-6C)amino,

estando cualquiera de los anillos morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina o pirrolidina anteriores opcionalmente sustituidos con alquilo 1-4C (especialmente metilo), y

60 estando cualquiera de los grupos o mitades arilo o heteroarilo anteriores, incluyendo el grupo fenilo de R¹, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo 1-6C, alqueno 2-6C, alquino 2-6C, alcoxi 1-6C, alqueno(2-6C)oxi, alquino(2-6C)oxi, haloalquilo 1-6C, haloalcoxi 1-6C, alquil(1-6C)tio, haloalquil(1-6C)tio, hidroxialquilo 1-6C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-6C, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C) alquilo 1-4C, fenoxi, benciloxi, benziloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^{'''}R^{'''}, -NHCOR^{'''},
65 -NHCONR^{'''}R^{'''}, -CONR^{'''}R^{'''}, -SO₂R^{'''}, -OSO₂R^{'''}, -COR^{'''}, -CR^{'''}=NR^{'''} o -N=CR^{'''}R^{'''}, en donde R^{'''} y R^{'''} son independientemente hidrógeno, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, haloalcoxi 1-4C, alquil(1-4C)tio, cicloalquilo 3-6C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo 1-4C o alcoxi 1-4C.

ES 2 280 808 T3

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

W, X e Y son todos CH y Z es N;

5 R es halo;

10 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, 2- o 3-tienilo opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de halógeno o con uno a tres sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C, o piperidino o morfolino ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos metilo;

15 R^2 es NR^3R^4 ;

20 R^3 es alquilo 1-8C, haloalquilo 1-8C, hidroxialquilo 1-8C, alcoxi(1-4C)alquilo 1-8C, alcoxi(1-4C)haloalquilo 1-8C, alquil(1-4C)carbonilalquilo 1-8C, alquil(1-4C)carbonilhaloalquilo 1-8C, fenilalquilo 1-4C, alqueno 2-8C, haloalqueno 2-8C, alquinilo 2-8C, cicloalquilo 3-8C opcionalmente sustituido con cloro, fluor o metilo, cicloalquil(3-8C)alquilo 1-4C, fenilamino, piperidino o morfolino, estando el anillo fenilo de fenilalquilo o fenilamino opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

R^4 es H, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C o amino, o

25 R^3 y R^4 forman juntos una cadena alquileo 3-7C o alqueno 3-7C opcionalmente sustituida con metilo, o

30 junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, R^3 y R^4 forman un anillo de morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido o tiomorfolina S-dióxido o un anillo de piperazina o piperazina N-alquilo 1-4C (especialmente N-metilo), en donde los anillos de morfolina o piperazina están opcionalmente sustituidos con metilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

W, X e Y son todos CH y Z es N;

35 R es halo;

R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno o con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o haloalcoxi 1-4C;

40 R^2 es NR^3R^4 ;

45 R^3 es alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alqueno 2-4C, cicloalquilo 3-8C, cicloalquil(3-6C)alquilo 1-4C o fenilamino en donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes elegidos entre halo, alquilo 1-4C, haloalquilo 1-4C, alcoxi 1-4C y haloalcoxi 1-4C; y

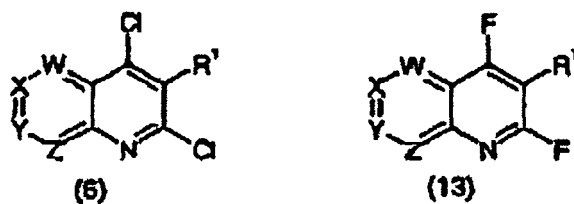
R^4 es H, alquilo 1-4C o amino, o R^3 y R^4 forman juntos una cadena alquileo 4-6C opcionalmente sustituida con metilo o

50 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, R^3 y R^4 forman un anillo de morfolina.

10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1) según la reivindicación 1, en donde uno de R es cloro o fluor y R^2 es NR^3R^4 y W, X, Y, Z, R^1 , R^3 y R^4 se definen como en la reivindicación 1, que comprende reaccionar una amina de fórmula general NR^3R^4 con un compuesto de fórmula general (6) o (13)

55

60



65 en donde W, X, Y, Z y R^1 se definen como en la reivindicación 1.

ES 2 280 808 T3

11. Una composición fungicida para plantas que comprende una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente adecuado para el mismo.

5 12. Un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende aplicar a una planta, a una semilla de una planta, al emplazamiento de la planta o semilla o al suelo o a cualquier otro medio de crecimiento de la planta, una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o de una composición según la reivindicación 12.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65