

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 186**

51 Int. Cl.:
C07D 215/20 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09700383 .4**
96 Fecha de presentación: **08.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231614**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Derivados de quinolina y su utilización como fungicidas**

30 Prioridad:
10.01.2008 GB 0800407

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**MURPHY KESSABI, Fiona;
QUARANTA, Laura;
BEAUDEGNIES, Renaud;
BRUNNER, Hans-Georg y
CEDERBAUM, Fredrik**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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 2 380 186 T3

DESCRIPCIÓN

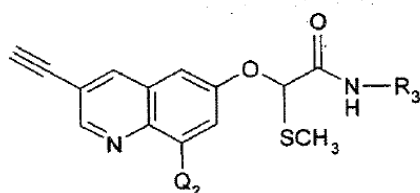
Derivados de quinolina y su utilización como fungicidas

Esta invención se refiere a nuevas amidas del ácido quinoliniloxialcanoico, a procesos para prepararlas, a composiciones que las contienen y a métodos para usarlas en el combate de hongos, especialmente de infecciones fúngicas de plantas.

Ciertos derivados amida del ácido quinoliniloxialcanoico y su uso como bactericidas agrícolas y hortícolas se dan a conocer, por ejemplo, en WO 04/047538. Esos derivados se caracterizan por la presencia de un grupo alquilo o alcoxi unido al andamio de ácido acético. Además, WO 99/33810 describe amidas del ácido piridiloxialcanoico, donde el andamio de ácido acético está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo.

La presente invención se ocupa de proporcionar amidas sustituidas del ácido quinolina-6-iloalcanoico particulares, para usar principalmente como fungicidas vegetales.

Por lo tanto de acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula general I



(I)

donde

Q^2 es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo,

R^3 es $-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q(X)_r(CR^eR^f)_sR^4$, donde

R^a y R^b son metilo, p es 1, q es 0, r es 0, s es 1, R^e y R^f son hidrógeno y R^4 es hidrógeno, o

R^a es metilo, R^b es ciano, p es 1, R^c y R^d son hidrógeno, q es 1, X es O, r es 1, s es 0, y R^4 es hidrógeno, metilo, o

R^a es metilo, R^b es etinilo, p es 1, R^c y R^d son hidrógeno, q es 1, X es O, r es 1, s es 0, y R^4 es hidrógeno, metilo, o

R^a es metilo, R^b es formilo, p es 1, q es 0, r es 0, s es 0, y R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, etinilo, ciano, y sales y *N*-óxidos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros) o como mezclas de ellos. Los compuestos de fórmula general (I) pueden existir por consiguiente como racematos, diastereoisómeros o enantiómeros individuales, y la invención incluye todos los posibles isómeros o mezclas de isómeros en todas las proporciones. Se espera que para un determinado compuesto, un isómero pueda ser fungicidamente más activo que otro.

Los *N*-óxidos de los compuestos de fórmula I designan preferentemente los *N*-óxidos formados por la porción quinolina.

Las sales que los compuestos de fórmula I pueden formar, son preferentemente las formadas por interacción de esos compuestos con ácidos. El término "ácido" comprende ácidos minerales como hidrácidos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc. así como ácidos orgánicos, preferentemente los ácidos alcanoicos utilizados comúnmente, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico.

Los compuestos que forman parte de la invención se ilustran en las tablas 1 a 5 más adelante.

Los puntos de fusión (p.f.) y/o los valores diagnóstico del ión molecular (por ej. M^+ , $[M+1]^+$) y/o los datos espectroscópicos (1H NMR) se proporcionan en los ejemplos 1 a 13 en tanto las actividades biológicas se proporcionan en el ejemplo 6.

Tabla 1.

Los compuestos en tabla 1 tienen la fórmula general (I), donde Q_2 es hidrógeno y R^3 tiene los valores indicados mas adelante.

Nº de compuesto	R^3
1.12	tert-C ₄ H ₉
1.52	CH ₃ OCH ₂ (CH ₃)C(CN)-
1.331	HC≡CC(CH ₃)(CH ₂ OCH ₃)-

Tabla 2

Los compuestos de la tabla 2 tienen la fórmula general (I) donde Q_2 es metilo y R^3 tiene los valores indicados en la tabla 1.

5 Tabla 3

Los compuestos de la tabla 3 tienen la fórmula general (I) donde Q_2 es fluoro y R^3 tiene los valores indicados en la tabla 1.

Tabla 4

10 Los compuestos de la tabla 4 tienen la fórmula general (I) donde Q_2 es cloro y R^3 tiene los valores indicados en la tabla 1.

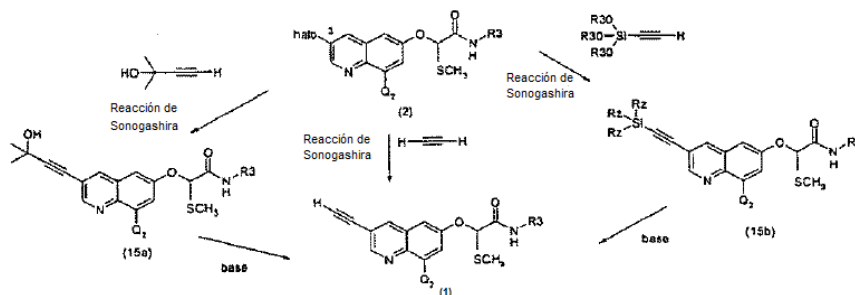
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en los esquemas 11 a 13 más adelante en los cuales Q_2 y R^3 tienen los significados indicados antes.

15

Los compuestos de fórmula general (1) pueden ser preparados de acuerdo con el esquema 11 mediante la reacción de Sonogashira de un compuesto de fórmula general (2) con etino. Alternativamente, el compuesto (1) se puede preparar partiendo de un compuesto de fórmula general (15b) mediante reacción de desililación usando bases adecuadas como carbonato de potasio, hidróxidos metálicos o fluoruros metálicos, en un solvente adecuado como metanol o tetrahidrofurano a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. O, el compuesto (1) se puede preparar tratando compuestos de fórmula general (15a) con bases adecuadas como hidróxidos metálicos en solventes adecuados como alcoholes (por ej. isopropanol o etanol) o tolueno a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

20

25 Esquema 11



30

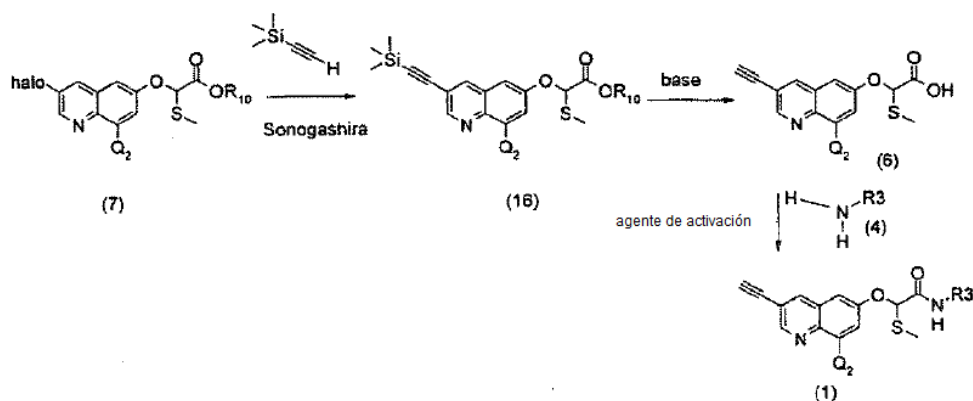
35

En un método particular para la síntesis de compuestos de fórmula general (1), como se muestra en el esquema 12, el compuesto (16) se produce partiendo de compuestos de fórmula general (7) usando las condiciones de reacción de Sonogashira seguido de tratamiento con una base adecuada (es decir NaOH) en un solvente adecuado (es decir EtOH y H₂O) para obtener compuestos de fórmula general (6). El compuesto final de fórmula general (1) se puede obtener condensando un ácido carboxílico de fórmula general (6) con una amina de fórmula general (4) usando reactivos de activación adecuados como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), clorhidrato de *N*-(3-dimetilamino-propil)-*N'*-etil-carbodiimida (EDC) o tetrafluoroborato de *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU). Los ejemplos de dichas reacciones se proporcionan en los ejemplos 1 a 12

40

45

Esquema 12



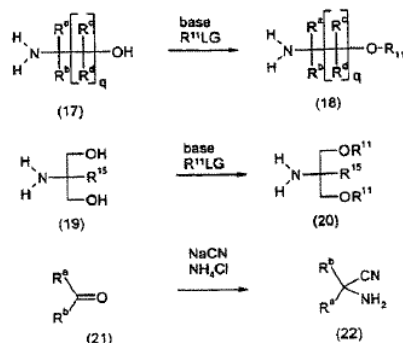
50

55

60

Como se muestra en el esquema 13, las aminas de fórmula general (18) o (20), que son ejemplos de aminas de fórmula general H_2NR^3 , se pueden preparar mediante alquilación de un aminoalcohol de fórmula general (17) o (19) usando una base adecuada, como *n*-butil litio o hidróxido de sodio, seguido de reacción con un reactivo de alquilación adecuado $R^{11}LG$, como un yoduro de alquilo, por ejemplo, yoduro de metilo, para formar un compuesto alquilado de fórmula general (18) o (20), respectivamente. Un derivado de carbonilo R^aCOR^b (21), por ejemplo formaldehído, se puede hacer reaccionar con amoníaco, usualmente en forma de cloruro de amonio, y cianuro, convenientemente en forma de una solución acuosa de cianuro de sodio, para proporcionar un α -aminoalquino (22) (síntesis de Strecker).

Esquema 13



Otras aminas de fórmula general H_2NR^3 se pueden obtener en el comercio o están publicadas en la bibliografía o se pueden preparar por métodos bibliográficos corrientes o modificaciones corrientes.

Los compuestos de fórmula (I) son fungicidas activos y se pueden usar para controlar uno o más de los patógenos siguientes: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo, y otras *Pyricularia spp.* en otros huéspedes; *Puccinia triticina* (o *recondita*), *Puccinia striiformis* y otras royas en trigo, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* y otras royas en cebada, y royas en otros huéspedes (por ejemplo césped, centeno, café, peras, manzanas, cacahuates, remolacha, hortalizas y plantas ornamentales); *Phakopsora pachyrhizi* en soja, *Erysiphe cichoracearum* en cucurbitáceas (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (oidio) en cebada, trigo, centeno y césped, y otros oidios en diversos huéspedes, como *Sphaerotheca macularis* en lúpulos, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en cucurbitáceas (por ejemplo pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjena y pimiento verde, *Podosphaera leucotricha* en manzanas y *Uncinula necator* en vides; *Cochliobolus spp.*, *Helminthosporium spp.*, *Drechslera spp.* (*Pyrenophora spp.*), *Rhynchosporium spp.*, *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) y *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagonospora nodorum* o *Septoria nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo trigo, cebada, centeno), césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuates y otras *Cercospora spp.* en otros huéspedes, por ejemplo remolacha, bananas, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, frutillas, hortalizas, vides y otros huéspedes, y otros *Botrytis spp.* en otros huéspedes; *Alternaria spp.* en hortalizas (por ejemplo zanahorias), colza aceitera, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo trigo) y otros huéspedes; *Venturia spp.* (que incluye *Venturia inaequalis* (sarna)) en manzanas, peras, frutas de drupa, nueces de árbol y otros huéspedes; *Cladosporium spp.* en una serie de huéspedes que incluyen los cereales (por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia spp.* en frutas de drupa, nueces de árbol y otros huéspedes; *Didymella spp.* en tomates, césped, trigo, cucurbitáceas y otros huéspedes; *Phoma spp.* en colza aceitera, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Aspergillus spp.* y *Aureobasidium spp.* en trigo, madera cortada y otros huéspedes; *Ascochyta spp.* en guisantes, trigo, cebada y otros huéspedes; *Stemphylium spp.* (*Pleospora spp.*) en manzanas, peras, cebolla y otros huéspedes; enfermedades estivales (por ejemplo podredumbre amarga (*Glomerella cingulata*), podredumbre negra o mancha ojo de rana de la hoja (*Botryosphaeria obtusa*), mancha Brooks del fruto (*Mycosphaerella pomi*), roya del cedro-manzana (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), mancha de tinta (*Gloeodes pomigena*), mota de mosca (*Schizothyrium pomi*) y podredumbre blanca (*Botryosphaeria dothidea*)) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; *Plasmopara halstedii* en girasol; otros mildiús, como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora spp.* en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulos; *Peronosclerospora maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi* en maíz, sorgo y otros huéspedes y *Pseudoperonospora cubensis* en cucurbitáceas; *Pythium spp.* (incluido *Pythium ultimum*) en algodón, maíz, soja, remolacha, hortalizas, césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, y otras *Phytophthora spp.* en hortalizas, frutillas, aguacates, pimiento, ornamentales, tabaco, cacao y otros huéspedes; *Aphanomyces spp.* en remolacha y otros huéspedes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz, trigo, algodón, soja, maíz, remolacha y césped y otros huéspedes *Rhizoctonia spp.* en diversos huéspedes como trigo y cebada, cacahuates, hortalizas, algodón y césped; *Sclerotinia spp.* en césped, cacahuates, patatas, colza aceitera y otros huéspedes; *Sclerotium spp.* en césped, cacahuates y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum spp.* en diversos huéspedes que incluyen césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella spp.* en bananas, cacahuates, cítricos, nueces pecan, papaya y otros huéspedes; *Diaporthe spp.* en

- cítricos, soja, melón, peras, lupino y otros huéspedes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, olivos, nueces pecan, rosas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en diversos huéspedes que incluyen lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. en colza aceitera y otros huéspedes; *Oncobasidium theobromae* en cacao que causa la muerte descendente por el virus del rayado vascular; *Fusarium* spp. incl. *Fusarium culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani* y *F. oxysporum* en trigo, cebada, centeno, avena, maíz, algodón, soja, remolacha y otros huéspedes, *Typhula* spp., *Microdochium nivale*, *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. y *Claviceps purpurea* en diversos huéspedes pero particularmente trigo, cebada, césped y maíz; *Ramularia* spp. en remolacha, cebada y otros huéspedes; *Thielaviopsis basicola* en algodón, hortalizas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en algodón, hortalizas y otros huéspedes; enfermedades post cosecha particularmente de frutas (por ejemplo *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum musae* y *Gloeosporium musarum* en bananas y *Botrytis cinerea* en uvas); otros patógenos en vides, fundamentalmente *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* y *Stereum hirsutum*; otros patógenos en árboles (por ejemplo *Lophodermium seditiosum*) o madera cortada, fundamentalmente *Cephaloscypha fragrans*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostoma piceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergii* y *Aureobasidium pullulans*).
- Preferentemente, se controlan los patógenos siguientes: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo, y otras *Pyricularia* spp. en otros huéspedes; *Erysiphe cichoracearum* en cucurbitáceas (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (oidio) en cebada, trigo, centeno y césped, y otros oidios en diversos huéspedes, como *Sphaerotheca macularis* en lúpulos, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en cucurbitáceas (por ejemplo pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjena y pimiento verde, *Podosphaera leucotricha* en manzanas y *Uncinula necator* en vides; *Helminthosporium* spp., *Drechslera* spp. (*Pyrenophora* spp.), *Rhynchosporium* spp., *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) y *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagonospora nodorum* o *Septoria nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo trigo, cebada, centeno), césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuates y otras *Cercospora* spp. en otros huéspedes, por ejemplo remolacha, bananas, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, frutillas, hortalizas, vides y otros huéspedes, y otros *Botrytis* spp. en otros huéspedes; *Alternaria* spp. en hortalizas (por ejemplo zanahorias), colza aceitera, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo trigo) y otros huéspedes; *Venturia* spp. (que incluye *Venturia inaequalis* (sarna)) en manzanas, peras, frutas de drupa, nueces de árbol y otros huéspedes; *Cladosporium* spp. en una serie de huéspedes que incluyen los cereales (por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia* spp. en frutas de drupa, nueces de árbol y otros huéspedes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, cucurbitáceas y otros huéspedes; *Phoma* spp. en colza aceitera, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Aspergillus* spp. y *Aureobasidium* spp. en trigo, madera cortada y otros huéspedes; *Ascochyta* spp. en guisantes, trigo, cebada y otros huéspedes; *Stemphylium* spp. (*Pleospora* spp.) en manzanas, peras, cebolla y otros huéspedes; enfermedades estivales (por ejemplo podredumbre amarga (*Glomerella cingulata*), podredumbre negra o mancha ojo de rana de la hoja (*Botryosphaeria obtusa*), mancha Brooks del fruto (*Mycosphaerella pomi*), roya del cedro-manzana (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), mancha de tinta (*Gloeodes pomigena*), mota de mosca (*Schizothyrium pomi*) y podredumbre blanca (*Botryosphaeria dothidea*)) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; *Plasmopara halstedii* en girasol; otros mildiús, como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulos; *Peronosclerospora maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi* en maíz, sorgo y otros huéspedes y *Pseudoperonospora cubensis* en cucurbitáceas; *Pythium* spp. (incluido *Pythium ultimum*) en algodón, maíz, soja, remolacha, hortalizas, césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, y otras *Phytophthora* spp. en hortalizas, frutillas, aguacates, pimiento, ornamentales, tabaco, cocoa y otros huéspedes; *Aphanomyces* spp. en remolacha y otros huéspedes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz, trigo, algodón, soja, maíz, remolacha y césped y otros huéspedes *Rhizoctonia* spp. en diversos huéspedes como trigo y cebada, cacahuates, hortalizas, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuates, patatas, colza aceitera y otros huéspedes; *Sclerotium* spp. en césped, cacahuates y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en diversos huéspedes que incluyen césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en bananas, cacahuates, cítricos, nueces pecan, papaya y otros huéspedes; *Fusarium* spp. incl. *Fusarium culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani* y *F. oxysporum* en trigo, cebada, centeno, avena, maíz, algodón, soja, remolacha y otros huéspedes, *Microdochium nivale*, *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. y *Claviceps purpurea* en diversos huéspedes pero particularmente trigo, cebada, césped y maíz; *Ramularia* spp. en remolacha, cebada y otros huéspedes; *Thielaviopsis basicola* en algodón, hortalizas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en algodón, hortalizas y otros huéspedes; enfermedades post cosecha particularmente de frutas (por ejemplo *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum musae* y *Gloeosporium musarum* en bananas y *Botrytis cinerea* en uvas); otros patógenos en vides, fundamentalmente *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* y *Stereum hirsutum*; otros patógenos en árboles (por ejemplo *Lophodermium seditiosum*) o madera cortada, fundamentalmente *Cephaloscypha fragrans*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostoma piceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergii* y *Aureobasidium pullulans*.

Más preferentemente, se controlan los patógenos siguientes: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo, y otras *Pyricularia* spp. en otros huéspedes; *Erysiphe cichoracearum* en cucurbitáceas (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (oidio) en cebada, trigo, centeno y césped, y otros oidios en diversos huéspedes, como *Sphaerotheca macularis* en lúpulos, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en cucurbitáceas (por ejemplo pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjena y pimiento verde, *Podosphaera leucotricha* en manzanas y *Uncinula necator* en vides; *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) y *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagonospora nodorum* o *Septoria nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo trigo, cebada, centeno), césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuates y otras *Cercospora* spp. en otros huéspedes, por ejemplo remolacha, bananas, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, frutillas, hortalizas, vides y otros huéspedes, y otros *Botrytis* spp. en otros huéspedes; *Altenaria* spp. en hortalizas (por ejemplo zanahorias), colza aceitera, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo trigo) y otros huéspedes; *Venturia* spp. (que incluye *Venturia inaequalis* (sarna)) en manzanas, peras, frutas de drupa, nueces de árbol y otros huéspedes; *Cladosporium* spp. en una serie de huéspedes que incluyen los cereales (por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia* spp. en frutas de drupa, nueces de árbol y otros huéspedes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, cucurbitáceas y otros huéspedes; *Phoma* spp. en colza aceitera, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Plasmopara viticola* en vides; *Plasmopara halstedii* en girasol; otros mildiús, como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulos; *Peronosclerospora maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi* en maíz, sorgo y otros huéspedes y *Pseudoperonospora cubensis* en cucurbitáceas; *Pythium* spp. (incluido *Pythium ultimum*) en algodón, maíz, soja, remolacha, hortalizas, césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, y otras *Phytophthora* spp. en hortalizas, frutillas, aguacates, pimiento, ornamentales, tabaco, cacao y otros huéspedes; *Aphanomyces* spp. en remolacha y otros huéspedes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz, trigo, algodón, soja, maíz, remolacha y césped y otros huéspedes *Rhizoctonia* spp. en diversos huéspedes como trigo y cebada, cacahuates, hortalizas, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuates, patatas, colza aceitera y otros huéspedes; *Sclerotium* spp. en césped, cacahuates y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en diversos huéspedes que incluyen césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en bananas, cacahuates, cítricos, nueces pecan, papaya y otros huéspedes; *Fusarium* spp. incl. *Fusarium culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani* y *F. oxysporum* en trigo, cebada, centeno, avena, maíz, algodón, soja, remolacha y otros huéspedes, y *Microdochium nivale*.

Un compuesto de fórmula (I) puede desplazarse acropetalmente, basipetalmente o localmente en el tejido de la planta para ser activo contra uno o más hongos. Además, un compuesto de fórmula (I) puede ser suficientemente volátil como para ser activo en fase vapor contra uno o más hongos de la planta.

Por consiguiente, la invención proporciona un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contenga un compuesto de fórmula (I), a una planta, a la semilla de una planta, al sitio de la planta o la semilla, o al suelo o a cualquier otro medio de cultivo de la planta, por ej. una solución nutritiva.

El término "planta" como se usa en este documento incluye plántulas, arbustos y árboles. Además, el método fungicida de la invención incluye tratamientos protectores, curativos, sistémicos, erradicadores y antiesporulantes.

Los compuestos de fórmula (I) se usan preferentemente con fines agrícolas, hortícolas y en pastos para césped, en forma de una composición.

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

Cuando se usa un compuesto de fórmula (I) en desinfección de semillas, se usa en una dosis 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 kilogramo de semilla.

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición fungicida que contiene una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un excipiente o diluyente adecuado.

Aún en otro aspecto la invención proporciona un método para combatir y controlar hongos en un sitio, que

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

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

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

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

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

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

Los concentrados emulsionables (EC) o las emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un solvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más humectantes, uno o más emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los solventes orgánicos adecuados para usar en los EC incluyen hidrocarburos aromáticos (como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; (SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o alcohol butílico), N-alquilpirrolidonas (como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (como dimetilamida de un ácido graso C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto EC se puede emulsionar espontáneamente al agregarlo a agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por aspersión a través de un equipo adecuado. La preparación de una EW implica obtener un compuesto de fórmula (I) ya sea líquido (si no es líquido a temperatura ambiente, se debe fundir a una temperatura razonable, generalmente por debajo de 70 °C) o en solución (disolviéndolo en un solvente adecuado) y después emulsionando el líquido resultante o la solución en agua que contenga uno o más surfactantes, en alto cizallamiento, para producir una emulsión. Los solventes adecuados para usar en las EW incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (como clorobencenos), solventes aromáticos (como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros solventes orgánicos adecuados que tengan baja solubilidad en agua.

Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más solventes con uno o más surfactantes, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (I) está presente inicialmente en el agua o en la mezcla de solvente/surfactante. Los solventes adecuados para usar en las ME incluyen los descritos precedentemente para usar en los EC (concentrados

- emulsionables) o en las EW (emulsiones de aceite en agua). Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (cuál sistema está presente se puede determinar por mediciones de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar plaguicidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para diluir en agua, quedando como una microemulsión o formando una emulsión de aceite en agua convencional.
- Las suspensiones concentradas (SC) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles, finamente divididas, de un compuesto de fórmula (I). Las SC se pueden preparar moliendo con perlas o bolas el compuesto sólido de fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) se puede moler en seco y agregar luego a agua, que contenga los agentes descritos precedentemente, para producir el producto final deseado.
- Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propelente adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de fórmula (I) también se puede disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible con agua, como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para usar en bombas de aspersión, no presurizadas, accionadas a mano.
- Un compuesto de fórmula (I) se puede mezclar en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga el compuesto.
- Las suspensiones de cápsulas (CS) se pueden preparar de manera similar a la preparación de las formulaciones tipo EW pero con una etapa de polimerización adicional de modo de obtener una dispersión acuosa de gotas de aceite, en la cual cada gota de aceite es encapsulada por una cubierta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un excipiente o diluyente para ese fin. La cubierta polimérica se puede producir mediante una reacción de policondensación interfase o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula (I) y se pueden usar para el tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula (I) también se puede formular en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación controlada, lenta, del compuesto.
- Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar las características biológicas de la composición (por ejemplo mejorar la humectación, la retención o la distribución sobre superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto de fórmula (I)). Dichos aditivos incluyen surfactantes, aditivos para aspersión a base de aceites, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (como aceite de soja y de colza), y mezclas de éstos con otros coadyuvantes biomejoradores (ingredientes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).
- Un compuesto de fórmula (I) también se puede formular para usar en tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, que incluye un polvo para tratamiento de semillas en seco (DS), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo dispersable en agua para tratamiento con una suspensión (WS), o como una composición líquida, que incluye un concentrado fluidificable (FS), una solución (LS) o una suspensión de cápsulas (CS). La preparación de composiciones DS, SS, WS, FS y LS es muy similar, respectivamente, a la de las composiciones DP, SP, WP, SC y DC descritas antes. Las composiciones para tratar semillas pueden incluir un agente que favorezca la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo un aceite mineral o una barrera formadora de película). Los humectantes, dispersantes y emulsionantes pueden ser surfactantes de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.
- Los surfactantes adecuados de tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas. Los surfactantes aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecylbencenosulfonato de sodio, dodecylbencenosulfonato de calcio, butilnaftalenosulfonato y mezclas de di-isopropil- y tri-isopropil-naftalenosulfonatos de sodio), éter sulfatos, alcohol éter sulfatos (por ejemplo laureth-3-sulfato de sodio), éter carboxilatos (por ejemplo laureth-3-carboxilato de sodio), ésteres fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por ejemplo la reacción entre lauril alcohol y ácido tetrafosfórico; además estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinamatos, sulfonatos de parafina u olefina, tauratos y lignosulfonatos. Los surfactantes adecuados de tipo anfótero incluyen betainas, propionatos y glicinatos. Los surfactantes adecuados de tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileño, como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas, con alcoholes grasos (como oleil alcohol o cetil alcohol) o con alquifenoles (como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos); óxidos de aminas (por ejemplo óxido de lauril dimetil amina); y lecitinas.

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

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

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

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

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

30 Por consiguiente, la invención también proporciona una composición fertilizante que contiene un fertilizante y un compuesto de fórmula (I).

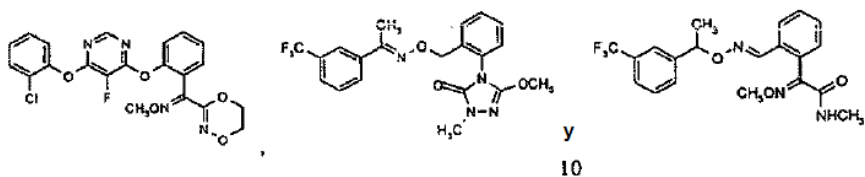
35 Las composiciones de esta invención pueden contener otros compuestos que tengan actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que tengan actividad fungicida similar o complementaria, o que posean actividad reguladora del crecimiento de la planta, herbicida, insecticida, nematocida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

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

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

50 Los 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-metilo, alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azafenidina, azoxiestrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, biloxazol, bitertanol, blasticidina S, boscalid (nuevo nombre para nicobifen), bromuconazol, bupirimato, captafol, captan, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA 41396, CGA 41397, quinometionato, clorbenztiazona, clorotalonil, clorozolinato, clozilación, compuestos que contienen cobre como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, ciamidazosulfamida, ciazofamida (IKF-916), ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, di-2-piridil disulfuro 1,1'-dióxido, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumentorim, tiofosfato de 0,0-di-iso-propil-S-bencilo, dimefluzol, dimetconazol, dimetirimol, dimetomorf, dimoxiestrobina, diniconazol, dinocap, ditianón, cloruro de dodecil dimetil amonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, (*Z*)-*N*-bencil-*N*[(metil(metil-tioetilidenaminooxycarbonil)amino)tio]-β-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanil (AC 382042), fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf, fluoroimida, fluoxaestrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina,

triacetato de iminooctadina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isopropanil butil carbamato, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mfenoxam, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metalaxil M, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominoestrobina, metrafenona, MON65500 (*N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida), miclobutanil, NTN0301, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos organomercuriales, orisaestrobina, oxadixilo, oxasulfurón, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, óxido de fenazina, ácidos de fósforo, ftalida, picoxiestrobina, polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, protioconazol, piracloestrobina, pirazofos, pirifenox, pirimetanilo, piroquilón, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, siltiofam (MON 65500), S-imazalil, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno; tetraconazol, tiabendazol, tfluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, timibenconazol, tolclofos-metilo, tolilfluanid, triadimefón, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxiestrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, XRD-563, zineb, ziram, zoxamida y los compuestos de las fórmulas:



Los compuestos de fórmula (I) se pueden mezclar con el suelo, la turba u otro medio de arraigamiento para la protección de las plantas contra enfermedades fúngicas transmitidas por la semilla, transmitidas por el suelo o foliares. Algunas mezclas pueden contener principios activos que tengan propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes de modo que no se presten fácilmente para el mismo tipo de formulación convencional. En esas circunstancias se pueden preparar otros tipos de formulaciones. Por ejemplo, cuando un principio activo es un sólido insoluble en agua y el otro un líquido insoluble en agua, sería posible de todos modos dispersar cada principio activo en la misma fase acuosa continua mediante la dispersión del principio activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de una SC) pero dispersando el principio activo líquido como una emulsión (usando una preparación análoga a la de una EW). La composición resultante es una formulación en suspoemulsión (SE).

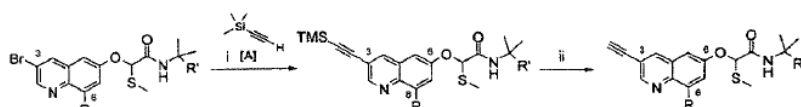
La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes en los cuales se usan las abreviaturas siguientes:

ml = mililitros	p.f. = punto de fusión
g = gramos	p.e. = punto de ebullición
THF = tetrahidrofurano	DMSO = dimetilsulfóxido
M+ = masa del ión	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
s = singulete	d = doblete
HOBT = 1-hidroxibenzotriazol	HOAT = 7-aza-1-hidroxibenzotriazol
bs = singulete ancho	NMR = resonancia magnética nuclear
t = triplete	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
q = cuartete	TLC = cromatografía de capa delgada
m = multiplete	glc = cromatografía gas-líquido
ppm = partes por millón	EDC = 1-etil-3- <i>N,N</i> -dimetilamino
M = molar	clorhidrato de propilcarbodiimida

Ejemplo 1

Secuencia 1

Acoplamiento cruzado de C3-bromo-quinolinil amidas con TMS-acetileno a través de la reacción de Sonogashira y desililación de la unidad de acetileno resultante como se muestra a continuación:



Secuencia 1. i. $\text{TMSC}\equiv\text{CH}$ [A], Pd(II), CuI, *i*Pr₂N, dioxano; ii. TBAF, THF, ta o K₂CO₃, MeOH, ta.

Paso 1: *N-tert*-butil-2-metilsulfanil-2-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-acetamida

Se disolvieron 2-(3-bromo-quinolin-6-ilo)-*N-tert*-butil-2-metilsulfanil-acetamida (400 mg), clorhidrato de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (36 mg), yoduro de cobre (8 mg) y diisopropilamina (176 µl) en THF (5 ml) y se desoxigenaron con nitrógeno. Se agregó gota a gota trimetilsililacetileno (179 µl) durante 10 min a la mezcla de

reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 2 × 40 ml de NaCl ac. sat. La capa acuosa se extrajo con 2 × 100 ml de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 7:3) para dar *N-tert*-butil-2-metilsulfanil-2-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-acetamida como un sólido amarillado (326 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.82 (1H, d); 8.17 (1H, d); 8.04 (1H, d); 7.44 (1H, dd); 7.19 (1H, d); 6.42 (1H, s br); 5.57 (1H, s); 2.20 (3H, s); 1.42 (9H, s); 0.3 (9H, s)

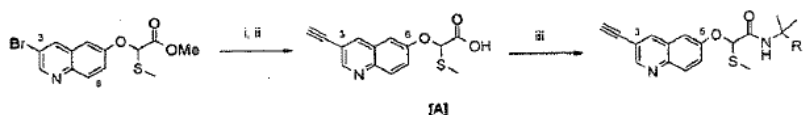
Paso 2: *N-tert*-Butil-2-(3-etinil-quinolin-6-ilo)-2-metilsulfanil-acetamida

Se trató una solución de *N-tert*-butil-2-metilsulfanil-2-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-acetamida (215 mg) en metanol (5 ml) con carbonato de potasio (18 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 30 ml de carbonato ácido de sodio ac. sat. La capa acuosa se extrajo con 3 × 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 6:4) para dar *N-tert*-butil-2-(3-etinil-quinolin-6-ilo)-2-metilsulfanil-acetamida (125 mg) como un sólido amarillado.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.85 (1H, d); 8.20 (1H, d); 8.06 (1H, d); 7.46 (1H, dd); 7.22 (1H, d); 6.43 (1H, s br); 5.59 (1H, s); 3.29 (1H, s); 2.20 (3H, s); 1.42 (9H, s)

Secuencia 2

Acoplamiento cruzado a través de la reacción de Sonogashira de TMS-acetileno con C3-halo quinolinil ésteres seguido de un proceso en un solo recipiente para la desililación de la unidad acetileno y la hidrólisis de la función éster. La amidación subsiguiente del ácido C3-etinil-quinolinil [A] proporcionó después las C3-etinil-quinolinil-amidas como se muestra a continuación.



Secuencia 2. i. R'C≡CH, Pd(II), Cul, *i*Pr₂N, dioxano; ii. NaOH, EtOH/H₂O, ta; iii. HOAT, EDCI, Et₃N, DMF.

Paso 1: Éster metílico del ácido metilsulfanil-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-acético

Se disolvieron éster metílico del ácido (3-bromo-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (9.5 g), clorhidrato de bis(trifenilfosfina paladio (II)) (877 mg), yoduro de cobre (200 mg) y diisopropilamina (17.5 ml) en THF (150 ml) y se desoxigenaron con nitrógeno. Se agregó gota a gota trimetilsililacetileno (7.1 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó a esa temperatura durante 36 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 2 × 200 ml de NaCl ac. sat. La capa acuosa se extrajo con 2 × 500 ml de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 4:1) para dar éster metílico del ácido metilsulfanil-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-acético (7.6 g) como un aceite amarillento.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.81 (1H, d); 8.16 (1H, d); 8.03 (1H, d); 7.48 (1H, dd); 7.17 (1H, d); 5.73 (1H, s); 3.88 (3H, s); 2.24 (3H, s); 0.29 (9H, s)

Paso 2: Ácido (3-etinil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético

A una solución de éster metílico del ácido metilsulfanil-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-acético (5 g) en etanol (50 ml), se le agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M en agua (9.74 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) y se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 2 M en agua (9.74 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar ácido (3-etinil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético como un sólido amarillento (3.53 g).

¹H NMR (DMSO) δ ppm: 13.45 (1H, s); 8.73 (1H, d); 8.37 (1H, d); 7.93 (1H, d); 7.51 (1H, dd); 7.47 (1H, d); 6.03 (1H, s); 4.45 (1H, s); 2.11 (3H, s)

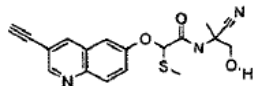
Paso 3: *N-tert*-Butil-2-(3-etinil-quinolin-6-ilo)-2-metilsulfanil-acetamida

Se agitaron ácido (3-etinil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (1.1 g), *N-tert*-butilamina (0.467 ml), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) (0.602 mg), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) (849 mg) y trietilamina (0.84 ml) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en 60 ml de carbonato ácido de sodio ac. sat. La fase acuosa se extrajo con 3 × 150 ml de acetato de etilo. Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 13:7) para dar *N-tert*-butil-2-(3-etinil-quinolin-6-ilo)-2-metilsulfanil-acetamida (1.11 g) como un sólido amarillento.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.85 (1H, d); 8.20 (1H, d); 8.06 (1H, d); 7.46 (1H, dd); 7.22 (1H, d); 6.43 (1H, s br); 5.59 (1H, s); 3.29 (1H, s); 2.20 (3H, s); 1.42 (9H, s)

Ejemplo 12d

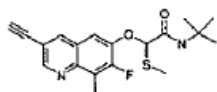
Este ejemplo ilustra la preparación de N-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida.



A una solución de ácido (3-etinil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (4.0 g) y trietilamina (6 ml) en acetonitrilo seco (50 ml) a temperatura ambiente, se le agregaron sucesivamente 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2.39 g) y tetrafluoroborato de O-(1H benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5.64 g) y una solución de 2-amino-3-hidroxi-2-metil-propionato (1.76 g) en acetonitrilo seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se vertió en una mezcla de acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con solución saturada de cloruro de sodio y después se secaron en sulfato de sodio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, el residuo crudo se disolvió en 50 ml de THF/H₂O (1/1) y se trató con 260 mg de LiOH monohidratado a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se extrajo (pH = 11) tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, y después se secaron en sulfato de sodio. Después de la filtración y la concentración a presión reducida, el residuo crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:4, 0:1) para proporcionar 2.02 g de N-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida como un sólido blanco (p.f. 78-80 °C).

Ejemplo 12e

Este ejemplo ilustra la preparación de N-tert-butil-2-(3-etinil-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida



Paso 1: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxi-1-nitro-benceno

Se agregó en porciones NaOMe (9.5 g) a una solución de 2-bromo-3,4-difluoro-1-nitrobenceno (21.0 g) disuelto en DMSO (250 ml), a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 h y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo, 2-bromo-3-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno se usó como tal en el paso 2 que se describe a continuación. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.85 (1H, dd); 6.99 (1H, dd); 3.99 (3H, s).

Paso 2: Preparación de 2-fluoro-1-metoxi-3-metil-4-nitro-benceno

Se agregó lentamente dimetil cinc (67 ml de 2 M en tolueno) a una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno (12.0 g) y complejo de dicloruro de (difenilfosfinoferroceno)paladio-dicloruro de metileno (1.65 g) en dioxano (300 ml) a 40 °C. La mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó MeOH (80 ml) lentamente, seguido de sol. acuosa de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 9/1) para proporcionar 2-fluoro-1-metoxi-3-metil-4-nitrobenceno (10.5 g, 90% de pureza) como un sólido amarillo pálido que se usó como tal en el paso 3. ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 7.89 (1H, dd); 6.86 (1H, dd); 3.96 (3H, s); 2.53 (3H, d).

Paso 3: Preparación de 3-fluoro-4-metoxi-2-metil-fenilamina

Se agregó hierro en polvo (14.25 g) en porciones a una solución de 2-fluoro-1-metoxi-3-metil-4-nitrobenceno (10.5 g, 90% de pureza) en ácido acético (350 ml) a temperatura ambiente. La suspensión marrón resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con solución acuosa concentrada de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-fluoro-4-metoxi-2-metil-fenilamina como un aceite anaranjado (8.50 g, 90% de pureza) que se usó en el paso 4 sin purificación adicional. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6.66 (1H, dd); 6.38 (1H, dd); 3.80 (3H, s); 3.34 (2H, br s); 2.08 (3H, d).

Paso 4: Preparación de 3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-8-metil-quinolina

Se agregó lentamente 2,2,3-tribromopropionaldehído (570 mg) a una solución de 3-fluoro-4-metoxi-2-metil-fenilamina (200 mg) en ácido acético (3 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla oscura resultante se agitó durante 1 h a 0 - 10 °C, se enfrió rápidamente con NH₄OH ac. (pH 7) y se extrajo con acetato de etilo (3X). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de tiosulfato y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de

sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, seguido de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-8-metil-quinolina (355 mg, 85% puro) como un sólido marrón claro. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.77 (1H, d); 8.15 (1H, d); 6.89 (1H, d); 3.98 (3H, s); 2.66 (3H, d).

Paso 5: Preparación de 3-bromo-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ol

Se agregó lentamente tribromuro de boro (80 ml de una solución 1 M en CH₂Cl₂) a una solución de 3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-8-metil-quinolina (5.40 g) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. Luego de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante marrón se agitó durante 24 h y después se trató con MeOH (100 ml), se agitó durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. La mezcla cruda se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-bromo-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ol como un sólido marrón (5.01 g) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 10.75 (1H, s); 8.75 (1H, d); 8.52 (1H, d); 7.18 (1H, d); 3.32 (3H, s); 2.56 (3H, d).

Paso 6: Preparación de éster etílico del ácido (3-bromo-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético

Se agregó lentamente ácido cloro-metilsulfanil-acético (6.19 g) a una mezcla de 3-bromo-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ol (5.01 g) del paso 5 y K₂CO₃ seco (8.10 g) en dimetilformamida (80 ml) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla marrón resultante se agitó durante 1 hora, se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 15/1) para dar éster etílico del ácido (3-bromo-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (6.80 g, 85% puro) como un aceite marrón claro. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.82 (1H, d); 8.16 (1H, d); 7.08 (1H, d); 5.71 (1H, s); 4.37-4.27 (2H, m); 2.67 (3H, d); 2.26 (3H, s); 1.34 (3H, t).

Paso 7: Preparación de éster etílico del ácido (7-fluoro-8-metil-3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético

Se agregó yoduro de cobre (410 mg) a una solución de éster etílico del ácido (3-bromo-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (4.90 g) del paso 6 y diisopropilamina (4.50 ml) en dioxano (200 ml) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1.51 g). Se hizo burbujear argón en la mezcla durante 10 min. Se agregó lentamente etiniltrimetilsilano (4.50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la filtración a través de Celite el licor madre se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía por desorción súbita en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 10/1) para dar éster etílico del ácido (7-fluoro-8-metil-3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (3.35 g, 90% de pureza) como un aceite marrón. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.82 (1H, d); 8.10 (1H, d); 7.10 (1H, d); 5.70 (1H, s); 4.37-4.27 (2H, m); 2.68 (3H, d); 2.26 (3H, s); 1.34 (3H, t); 0.28 (9H, s).

Paso 8: Preparación del ácido (3-etinil-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético

A una solución de éster etílico del ácido (7-fluoro-8-metil-3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (3.35 g, 90% de pureza) del paso 7 en THF (100 ml), se le agregó lentamente una solución acuosa de NaOH 0.5 M (19.5 ml) a 0 °C. La mezcla amarillo claro se agitó durante 2 h a 0 - 10 °C, después se le agregó solución de HCl 2 M (pH 1). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida produciéndose ácido (3-etinil-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético que se usó como tal en el paso siguiente. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 13.60 (1H, br s); 8.85 (1H, d); 8.40 (1H, d); 7.560 (1H, d); 6.11 (1H, s); 4.50 (1H, s); 2.59 (3H, d); 2.17 (3H, s).

Paso 9: Preparación de *N*-tert-butil-2-(3-etinil-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-2-metilsulfanil-acetamida

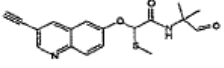
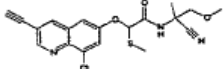
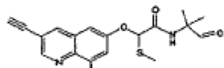
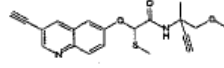
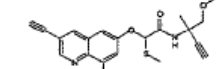
A una mezcla que contiene ácido (3-etinil-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-metilsulfanil-acético (250 mg) del paso 8, aza-HOBT (116 mg), TBTU (273 mg) y Et₃N (0.32 ml) en CH₃CN (12 ml), se le agregó tert-butil amina a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La suspensión marrón resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se vertió en solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar *N*-tert-butil-2-(3-etinil-7-fluoro-8-metil-quinolin-6-ilo)-2-metilsulfanil-acetamida (201 mg) como un sólido blanco. ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 8.88 (1H, d); 8.17 (1H, d); 7.17 (1H, d); 6.64 (1H, br s); 5.59 (1H, s); 3.27 (1H, s); 2.69 (3H, d); 2.18 (3H, s); 1.44 (9H, s).

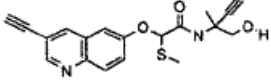
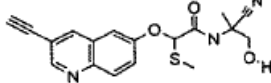
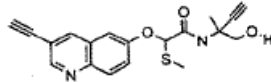
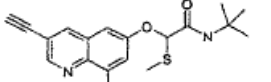
Ejemplo 13

Tabla 5.

Compuestos caracterizados de la fórmula general (I)

Comp. N°	Fórmula	Compuesto	¹ H-NMR y/o p.f.
2		N-tert-Butil-2-(3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.85 (1H, d); 8.17 (1H, s); 7.32 (1H, dd); 7.04 (1H, d); 6.42 (1H, br); 5.57 (1H, s); 3.28 (1H, s); 2.78 (3H, s); 2.19 (3H, s); 1.42 (9H, s).
4		N-tert-Butil-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.85 (1H, s); 8.20 (1H, d); 8.06 (1H, d); 7.46 (1H, dd); 7.21 (1H, d); 6.43 (1H, br); 5.59 (1H, s); 3.29 (1H, s); 2.20 (3H, s); 1.45 (9H, s).
12		N-(1-Ciano-2-metoxi-1-metil-etil)-2-(3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.87 (1H, d); 8.18 (1H, dd); 7.31-7.32 (1H, m); 7.13 (1H, br); 7.06-7.08 (1H, m); (5.71 (s) isómero A, 5.69 (s) isómero B, 1H); 3.81-3.65 (2H, m); (3.52 (s), 3.48 (s), isomers A+B, 3H); 3.28 (1H, s); 2.79 (3H, s); 2.22 (s), 2.21 (s) 3H); (1.81 (s), 1.78 (s), isómeros A+B, 3H).
18		N-tert-Butil-2-(8-cloro-3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.84 (1H, d); 8.21 (1H, d); 7.63 (1H, dd); 7.15 (1H, d); 6.38 (1H, br); 5.58 (1H, s); 3.34 (1H, s); 2.20 (3H, s); 1.43 (9H, s).
25		N-(Ciano-metoximetil-metil-metil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.86 (1H, d); 8.22 (1H, d); 8.07 (1H, d); 7.45 (1H, dd); 7.24 (1H, d); 7.16 (1H, br s, isómero A); 7.11 (1H, br s, isómero B); 5.73 (1H, s, isómero B); 5.71 (1H, s, isómero A); 3.80-3.65 (2H, m); 3.52 (3H, s, isómero B); 3.48 (3H, s, isómero A); 3.30 (1H, s); 2.22 (3H, s).

			isómero B); 2.21 (3H, s, isómero A); 1.81 (3H, s, isómero A); 1.79 (3H, s, isómero B); (1H, s); 2.45 (1H, t); 2.21 (3H, s); 1.73 (6H, s)
61		N-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.42 (1H, s), 8.86 (1H, d); 8.22 (1H, d); 8.08 (1H, d); 7.50 (1H, dd); 7.26-7.25 (2H, br m), 5.69 (1H, s); 4.59 (2H, s); 3.30 (1H, s), 2.21 (3H, s); 1.52 (9H, s).
64		2-(8-Cloro-3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-metoxi-1-metil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.84 (1H, s); 8.22 (1H, d); 7.61 (1H, dd); 7.19 (1H, d); 7.05 (1H, d, br); 5.70 (1H, d); 3.71 (2H, m); 3.51 (3H, d); 3.32 (1H, s); 2.43 (1H, t); 2.21 (3H, s); 1.79 (3H, d).
73		N-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-2-(3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 9.40 (1H, s); 8.86 (1H, d); 8.18 (1H, d); 7.37 (1H, d); 7.24 (1H, br s); 7.08 (1H, d); 5.68 (1H, s); 3.28 (1H, s); 2.79 (3H, s); 2.20 (3H, s); 1.52 (3H, s); 1.51 (3H, s).
129		2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-metoximetil-1-metil-prop-2-inil)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.86 (1H, d); 8.21 (1H, d); 8.06 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.24 (1H, d); 7.05 (1H, br s); 5.68 (1H, s, s, isómero B); 5.67 (1H, s, isómero A); 3.74 (1H, d, isómero A); 3.68 (2H, s, isómero B); 3.60 (1H, d, isómero A); 3.48 (3H, s, isómero B); 3.46 (3H, s, isómero A); 3.30 (1H, s); 2.47 (1H, s, isómero A); 2.46 (1H, s, isómero B); 2.21 (3H, s, isómero B); 2.20 (3H, s, isómero A); 1.72 (3H, s, isómero A); 1.70 (3H, s, isómero B).
135		2-(3-Etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-metoximetil-1-metil-prop-2-inil)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.85 (1H, d); 8.19 (1H, d); 7.32 (1H, d); 7.06 (1H, d); 7.03 (1H, br s, isómero A); 7.02 (1H, br s, isómero B); 5.66 (1H, s, isómero B); 5.65 (1H, s, isómero A); 3.76 (1H, d, isómero A); 3.69 (2H, s, isómero B); 3.61 (1H, d,

			isómero A); 3.48 (3H, s, isómero B); 3.47 (3H, s, isómero A); 3.30 (1H, s); 2.79 (3H, s); 2.44 (1H, s, isómero A); 2.43 (1H, s, isómero B); 2.20 (3H, s, isómero B); 2.20 (3H, s, isómero A); 1.72 (3H, s, isómero A); 1.70 (3H, s, isómero B)
160		2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-1-metilprop-2-inil)-2-metilsulfanil-acetamida	p.f. = 149-150°C
167		N-(1-Ciano-2-hidroxi-metil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	p.f. = 78-80°C
173		2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-1-metil-prop-2-inil)-2-metilsulfanil-acetamida	p.f. = 150-155°C
201		N-tert-Butil-2-(3-etinil-8-fluoro-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.89 (1H, bs); 8.2 (1H, bs); 7.2 (1H, bd); 7.02 (1H, bs); 6.35 (1H, bs); 5.58 (1H, bs); 3.32 (1H, s); 2.2 (3H, s); 1.42 (9H, s)

Métodos de cribado aplicación por empapado del suelo:

Blumeria (Erysiphe) graminis / trigo / empapado del suelo (oidio en trigo):

A cada maceta (volumen de suelo: 40 ml) con plantas de trigo cv. Arina de 1 semana de vida se le vertieron 4 ml de solución de compuesto. Cuatro días después de la aplicación las plantas de trigo se inoculaban esparciendo esporas de oidio sobre las plantas de prueba en una cámara de inoculación. Después de un período de incubación de 6 días a 20 °C/18 °C (día/noche) y 60% de h.r. en un invernadero, se evaluó el porcentaje de área de la hoja cubierta por la enfermedad.

Phytophthora infestans / tomate / empapado del suelo (tizón tardío en tomate): A cada maceta (volumen de suelo: 40 ml) con plantas de tomate cv. Roter Gnom de 3 semanas de vida se le vertieron 4 ml de solución de compuesto. Cuatro días después de la aplicación las plantas se inoculaban mediante aspersión de una suspensión de esporangios sobre las plantas de prueba. Después de un período de incubación de 4 días a 18 °C y 100% de h.r. en un fitotrón, se evaluó el porcentaje de área de la hoja cubierta por la enfermedad.

Phytophthora infestans / patata / empapado del suelo (tizón tardío en patata): A cada maceta (volumen de suelo: 40 ml) con plantas de patata cv. Bintje de 2 semanas de vida se le vertieron 4 ml de solución de compuesto. Cuatro días después de la aplicación las plantas se inoculaban mediante aspersión de una suspensión de esporangios sobre las plantas de prueba. Después de un período de incubación de 4 días a 18 °C y 100% de h.r. en un fitotrón, se evaluó el porcentaje de área de la hoja cubierta por la enfermedad.

Plasmopara viticola / uva / empapado del suelo (mildiu de la vid): A cada maceta (volumen de suelo: 40 ml) con plantas de uva cv. Gutedel de 5 semanas de vida se le vertieron 4 ml de solución de compuesto. Tres días después de la aplicación las plantas se inoculaban mediante aspersión de una suspensión de esporangios sobre el lado inferior de la hoja de las plantas de prueba. Después de un período de incubación de 6 días a 22 °C y 100% de h.r. en un invernadero, se evaluó el porcentaje de área de la hoja cubierta por la enfermedad.

Puccinia recondita / trigo / empapado del suelo (roya en trigo): A cada maceta (volumen de suelo: 40 ml) con plantas de trigo cv. Arina de 1 semana de vida se le vertieron 4 ml de solución de compuesto. Tres días después de la aplicación las plantas de trigo se inoculaban mediante aspersión de una suspensión de esporas (1×10^5

uredosporas/ml) sobre las plantas de prueba. Después de un período de incubación de 1 día a 20 °C y 95% de h.r. las plantas se mantuvieron durante 10 días a 20 °C/18 °C (día/noche) y 60% de h.r. en un invernadero. El porcentaje de área de hoja cubierta por la enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.

5 Magnaporthe grisea (*Pyricularia oryzae*) / arroz / empapado del suelo (tizón del arroz): A cada maceta (volumen de suelo: 40 ml) con plantas de arroz cv. Koshihikari de 3 semanas de vida se le vertieron 4 ml de solución de compuesto. Cuatro días después de la aplicación las plantas de arroz se inocularon mediante aspersión de una suspensión de esporas (1×10^5 conidios/ml) sobre las plantas de prueba. Después de un período de incubación de 6 días a 25 °C y 95% de h.r se evaluó el porcentaje de área de la hoja cubierta por la enfermedad.

10 Métodos de cribado aplicación para tratamiento de semilla:

15 *Pythium ultimum* /algodón (podredumbre en algodón): Se mezcló una cantidad definida de micelio de *P. ultimum* con suelo previamente esterilizado. Después de la aplicación del tratamiento para semillas formulado sobre las semillas de algodón (cv. Sure Grow 747), las semillas se sembraron a 2 cm de profundidad en el suelo infectado. Este ensayo se incubó a 18 °C hasta que emergieron las plántulas. A partir de ese momento, el ensayo se mantuvo a 22 °C y un período de luz de 14 h. La valoración se hizo evaluando la emergencia y la cantidad de plantas que se marchitaron y murieron.

20 *Plasmopara halstedii* /girasol (mildíu del girasol): Después de la aplicación del tratamiento para semillas formulado, se sembraron semillas de girasol a 1, 5 cm de profundidad en suelo estéril. El ensayo se mantuvo a 22 °C con un período de luz de 14 h. Después de 2 días se transfirió con pipeta una suspensión de esporas (1×10^5 zoosporas/ml) de *Plasmopara halstedii* a la superficie del suelo próximo a las semillas en germinación. Después de 16 días el ensayo se incubó en alta humedad y se evaluó la cantidad de plantas infectadas 2 días más tarde.

25 Ejemplo 14

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

Los compuestos se probaron en un ensayo de discos de hojas, con los métodos que se describen a continuación.

30 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron con agua hasta 200 ppm. En el caso de la prueba sobre *Pythium ultimum*, se disolvieron en DMSO y se diluyeron con agua hasta 20 ppm.

35 *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* (oidio en trigo): Se colocaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, cuatro días después de la inoculación.

40 *Puccinia recondita* f.sp. *tritici* (roya en trigo): Se colocaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, nueve días después de la inoculación.

45 *Septoria nodorum* (mancha de la pluma del trigo): Se colocaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, cuatro días después de la inoculación.

50 *Pyrenophora teres* (manchas en red en cebada): Se colocaron segmentos de hojas de cebada sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, cuatro días después de la inoculación.

60 *Pyricularia oryzae* (tizón del arroz): Se colocaron segmentos de hojas de arroz sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, cuatro días después de la inoculación.

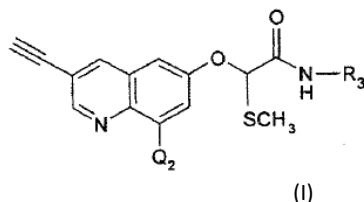
Botrytis cinerea (moho gris): Se colocaron segmentos de hojas de frijol sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24

horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, cuatro días después de la inoculación.

- 5 Phytophthora infestans (tizón tardío de la patata en tomate): Se colocaron segmentos de hojas de tomate sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, cuatro días después de la inoculación.
- 10 Plasmopara viticola (mildiu de la vid): Se colocaron segmentos de hoja de vid sobre agar en una placa de 24 pocillos y se asperjaron con una solución del compuesto de prueba. Después de dejar secar completamente, durante 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de una incubación adecuada se evaluó la actividad del compuesto, como actividad fungicida preventiva, siete días después de la inoculación.
- 15 Septoria tritici (manchón de la hoja): Se mezclaron directamente conidios del hongo del almacenamiento criogénico en caldo nutriente (caldo patata dextrosa, PDB por sus siglas en inglés). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. Las placas de prueba se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente después de 72 h.
- 20 Fusarium culmorum (podredumbre radicular): Se mezclaron directamente conidios del hongo del almacenamiento criogénico en caldo nutriente (caldo patata dextrosa, PDB por sus siglas en inglés). Después de colocar una solución (DMSO) de los compuestos de prueba en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) se agregó el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. Las placas de prueba se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente después de 48 h.
- 25 Pythium ultimum (podredumbre): Se mezclaron directamente fragmentos de micelio del hongo, preparados a partir de un cultivo líquido fresco, en caldo patata dextrosa. Una solución del compuesto de prueba en dimetilsulfóxido se diluyó con agua hasta 20 ppm y después se colocó en una placa de microtitulación de 96 pocillos y se le agregó el caldo nutriente que contenía las esporas del hongo. La placa de prueba se incubó a 24 °C y se determinó la inhibición del crecimiento fotométricamente después de 48 horas.
- 30 Los compuestos siguientes de la tabla 5 lograron al menos un 60% de control de las infecciones fúngicas siguientes a una concentración de 200 ppm:
Phytophthora infestans, compuestos 2, 4, 12, 18, 25, 61, 64, 73, 129, 135, 173, 201,
Plasmopara viticola, compuestos 2, 4, 12, 18, 25, 61, 64, 73, 129, 135, 173, 201,
Botrytis cinerea, compuesto 73,
- 35 Erysiphe graminis f.sp. tritici, compuestos 2, 4, 12, 18, 25, 61, 64, 73, 129, 135, 173, 210,
Pyricularia oryzae, compuestos 2, 4, 12,
Puccinia recondita f.sp. tritici, compuestos 2, 4, 12, 18, 25, 61, 64, 129, 135,
Pyrenophora teres, compuestos 2, 4, 18, 73, 129, 135,
Septoria nodorum, compuestos 2, 4, 12, 18, 25, 64, 73, 129, 135, 173, 201.
- 40 Los compuestos siguientes lograron al menos un 60% de control de las infecciones fúngicas siguientes a una concentración de 60 ppm:
Septoria tritici, compuestos 2, 4, 12, 18, 25, 61, 64, 73, 129, 135, 201,
Fusarium culmorum, compuestos 4, 18, 61, 201,
- 45 Los compuestos siguientes lograron al menos un 60% de control de las infecciones fúngicas siguientes a una concentración de 20 ppm:
Pythium ultimum, compuestos 4, 12, 18, 25, 61, 64, 73, 129, 135, 173, 201.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



donde

Q^2 es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo,

R^3 es $-(CR^aR^b)_p(CR^cR^d)_q(X)_r(CR^eR^f)_sR^4$, donde

R^a y R^b son metilo, p es 1, q es 0, r es 0, s es 1, R^e y R^f son hidrógeno y R^4 es hidrógeno, o

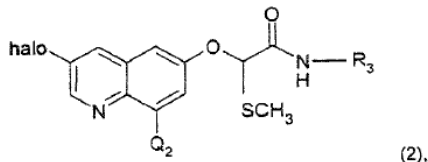
R^a es metilo, R^b es ciano, p es 1, R^c y R^d son hidrógeno, q es 1, X es O, r es 1, s es 0, y R^4 es hidrógeno, metilo, o

R^a es metilo, R^b es etinilo, p es 1, R^c y R^d son hidrógeno, q es 1, X es O, r es 1, s es 0, y R^4 es hidrógeno, metilo, o

R^a es metilo, R^b es formilo, p es 1, q es 0, r es 0, s es 0, y R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, etinilo, ciano, y

sales y *N*-óxidos de los compuestos de fórmula I.

2. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2)



donde R^3 y Q_2 son los definidos en la reivindicación 1 y halo es cloro, bromo o yodo con etino, en presencia de un catalizador, una base y un solvente.

3. Una composición fungicida que contiene una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente o diluyente adecuado para ello.

4. Un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a una planta, a la semilla de una planta, al sitio de la planta o la semilla, o al suelo o cualquier otro medio de cultivo de la planta.