

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 877**

51 Int. Cl.:
C07D 215/20 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01)
A01N 43/42 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01N 39/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08785799 .1**
96 Fecha de presentación: **03.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2185518**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Derivados de ariloxiacetamida y su uso como fungicidas**

30 Prioridad:
05.09.2007 GB 0717256

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

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

72 Inventor/es:
**MURPHY, Kessabi, Fiona;
BRUNNER, Hans-Georg;
BEAUDEGNIES, Renaud;
QUARANTA, Laura;
CEDERBAUM, Frederik y
UMARYE, Jayant**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 877 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

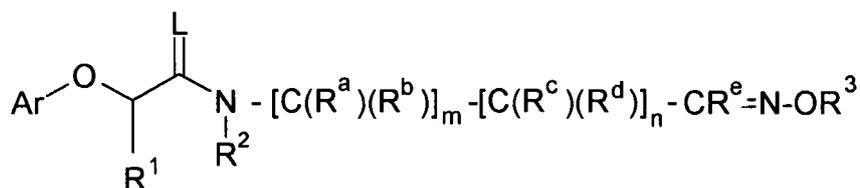
Derivados de ariloxiacetamida y su uso como fungicidas.

5 La presente invención se refiere a nuevas amidas ácidas, a procedimientos para prepararlas, a composiciones que las contienen y a procedimientos de usarlas para combatir a los hongos, especialmente a infecciones fúngicas de las plantas.

Ciertos derivados de amida ácida y su uso como bactericidas agrícolas y hortícolas se divulgan en, por ejemplo, los documentos WO 04/047538, JP 2001-89453 y EP 0 940 392 A.

La presente invención se refiere a la condición de ciertas amidas ácidas sustituidas para usar principalmente como fungicidas vegetales.

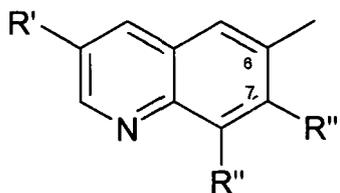
10 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula general (1)



(1)

en la que

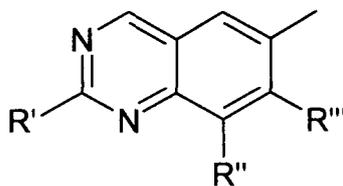
Ar es un radical de la fórmula



15 en la que

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, trialquilsililetinilo o 3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-ilo, y

R'' y R''' son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o halógeno, o Ar es un radical de la fórmula



20 en la que

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquinilo C₂₋₄, y

R'' y R''' son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo o halógeno, L es O o S;

R¹ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄, o alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi (C₁₋₄) o cicloalcoxi C₃₋₄ o alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfinilo o alquil C₁₋₄-sulfonilo, o haloalquiltio(C₁₋₄), haloalquil (C₁₋₄)-sulfinilo o haloalquilo (C₁₋₄)-sulfonilo o cicloalquiltio C₃₋₄, cicloalquilo C₃₋₄-sulfinilo o cicloalquilo C₃₋₄-sulfonilo;

25 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₄, alquenilo C₂₋₈, cianoalquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) o benciloxialquilo (C₁₋₄), en los que el anillo fenilo del resto bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

R^a es hidrógeno o metilo y R^b es hidrógeno, metilo, ciano, etinilo, metoximetilo, aliloximetil o propargiloximetilo,

30 R^c y R^d son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxil, alcoxi C₁₋₄ o alcoxycarbonilo C₁₋₄, o

R^a junto con R^b, o R^c junto con R^d puede unirse para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre azufre,

oxígeno, nitrógeno y NR⁰, en el que R⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo, tietilmetilo o piridilmetilo, R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno, alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alquenilo C₃₋₅-alquilo (C₁₋₄), alquinilo C₃₋₅-alquilo (C₁₋₄), arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, m es 1, n es 0, 1 o 2, y sales y N-óxidos de los compuestos de la fórmula (1), con la condición de que cuando Ar sea un grupo quinolin-6-ilo y R¹ sea alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfinilo o alquil C₁₋₄-sulfonilo, o haloalquiltio (C₁₋₄), haloalquil (C₁₋₄)-sulfinilo o haloalquil (C₁₋₄)-sulfonilo, o cicloalquiltio C₃₋₄, cicloalquil C₃₋₄-sulfinilo o cicloalquil C₃₋₄-sulfonilo, entonces la posición 7 del quinolin-6-ilo esté sin sustituir.

Los compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico y pueden existir en forma de enantiómeros (o como pares de diaestereoisómeros) o como mezclas de los mismos. Además, cuando R¹ es alquil C₁₋₄-sulfinilo los compuestos de la invención son sulfóxidos, que pueden existir en dos formas enantioméricas y el carbono adyacente también puede existir en dos formas enantioméricas.

Además, pueden existir isomerismos en torno al doble enlace C=N de compuestos de la invención, conduciendo por tanto a formas isoméricas estereoquímicas de compuestos de la fórmula general (1). En casos en los que los compuestos de la invención existen como isómeros E y Z, la invención incluye individual isómeros individuales así como mezclas de los mismos.

Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) pueden existir en forma de racematos, diaestereoisómeros o enantiómeros simples, y la invención incluye todos los isómeros posibles o mezclas de isómeros en todas las proporciones. Es de esperar que para cualquier compuesto dado que un isómero pueda ser más activo como fungicida que otro. Los N-óxidos de los compuestos de la fórmula (1) indican preferentemente los N-óxidos formados, por ejemplo, cuando Ar es un resto quinolinilo o quinazolinilo.

Las sales que pueden formar los compuestos de la fórmula I con preferentemente las formadas por la interacción de estos compuestos con ácidos. El término "ácido" comprende ácidos minerales, tales como haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico etc., así como ácidos orgánicos, preferentemente los ácidos alcanólicos usados comúnmente, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico.

Excepto cuando se indique lo contrario, los grupos alquilo y los restos alquilo de alcoxi, alquiltio, etc., contienen adecuadamente de 1 a 8, normalmente de 1 a 4, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Son ejemplos metilo, etilo, n- e iso- propilo y n-, sec-, iso- y terc-butilo. Cuando los restos alquilo contienen 5 ó 6 átomos de carbono, son ejemplos n-pentilo y n-hexilo. Los ejemplos de sustituyentes opcionales adecuados de grupos y restos alquilo incluyen halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄), ciano, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando el sustituyente opcional es halo, el grupo o resto haloalquilo es normalmente monoclorometilo, monofluorometilo, monofluoroetilo, diclorometilo, difluorometilo, triclorometilo o trifluorometilo. Son sustituyentes preferidos halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄) y ciano.

Los radicales cicloalquilo contienen adecuadamente de 3 a 6 átomos de carbono y son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Excepto cuando se indique lo contrario, los restos alquenilo y alquinilo también contienen adecuadamente de 2 a 8, normalmente de 2 a 4, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Son ejemplos alilo, etinilo y propargilo.

Sustituyentes opcionales en cicloalquilo, alquenilo y alquinilo comprenden halo, alcoxi alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, haloalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Son sustituyentes preferidos halo, alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₃), alquenil C₂₋₄-alquilo (C₁₋₃), alquinil C₂₋₄-alquilo (C₁₋₃), haloalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄.

Halo incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El arilo es preferentemente fenilo pero también incluye anillos bi- y tricíclicos, tales como naftilo, antrilo y fenantrilo, preferentemente naftilo.

El heteroarilo es normalmente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más restos azufre, oxígeno, nitrógeno o NR⁰ como heteroátomos, que puede estar condensado con uno o más anillos aromático o heteroaromáticos distintos, tales como un anillo de benceno. Son ejemplos grupos tienilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y quinoxalinilo y, cuando sea adecuado, N-óxidos y sales de los mismos. Cualquiera de los valores para arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos. Son anillos preferidos benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo y quinazolinilo.

Más preferentemente, R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo (C_{1-4}), cianoalquilo (C_{1-4}), bencilo, alcoxi C_{1-3} -alquilcarbonilo (C_{1-3}), cicloalquilo C_{3-4} , alquenilo C_{3-4} o alquinilo C_{3-4} .

Se prefiere particularmente que R^3 sea hidrógeno, metilo, cianometilo, fluorometilo, etilo, alilo, propargilo o but-2-in-4-ilo.

5 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que n es 0.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es hidrógeno y n es 0.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es hidrógeno.

10 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que n es 1, y R^c y R^d son hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es hidrógeno, n es 1, y R^c y R^d son hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que n es 0.

15 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es hidrógeno y n es 0.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^a es metilo, y R^b es metilo, ciano, etinilo, metoximetilo, aliloximetilo o propargiloximetilo.

Preferentemente, R^a es metilo, R^b es metilo o ciano.

O, preferentemente, R^a es metilo, R^b es metilo o etinilo.

20 O, preferentemente, R^a es metilo, R^b es metilo o metoximetilo.

O, preferentemente, R^a es metilo, R^b es metilo o propargiloximetilo.

O, preferentemente, R^a es metilo, R^b es metilo.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es metilo y n es 0.

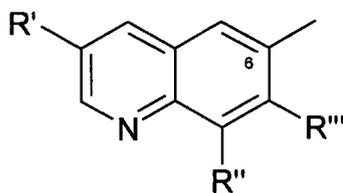
Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es metilo.

25 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es metilo, n es 1, y R^c y R^d son hidrógeno.

Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es metilo, n es 0, y R^c y R^d son hidrógeno.

30 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) está compuesto de aquellos, en los que R^e es metilo, R^a es hidrógeno o metilo, y R^b es hidrógeno, metilo, ciano o etinilo.

Son compuestos particularmente preferidos de la fórmula (1) aquellos en los que Ar es un radical de la fórmula



en la que

35 R^1 es bromo, yodo o etinilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno o flúor, R^4 es etilo, metoxi o metiltio, R^5 es hidrógeno, R^6 es metilo, R^7 es metilo, metoximetilo, propargiloximetilo, etinilo o ciano, n es 0, R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o metilo.

Más preferentemente, es estos compuestos, R^1 es bromo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es metoxi o metiltio, R^5 y R^6 son metilo y R^9 es metilo.

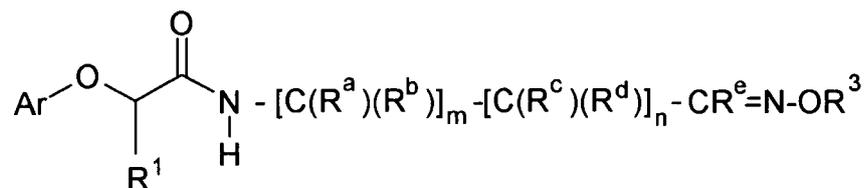
Más preferentemente, es estos compuestos, R^1 es yodo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es metoxi o metiltio, R^5 y R^6 son

metilo y R³ es metilo.

Más preferentemente, es estos compuestos, R' es etinilo, R'' y R''' son hidrógeno, R¹ es metoxi o metiltio, R^a y R^b son metilo y R³ es metilo.

- 5 Se ilustran compuestos que forman parte de la invención en las Tablas 1 a 329 a continuación. Se proporcionan valores de puntos de fusión (pf) y/o ión molecular de diagnóstico (por ejemplo, M+, [M+1]+) y/o datos espectroscópicos (RMN de ¹H) en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4, mientras que las actividades biológicas se proporcionan en el Ejemplo 5.

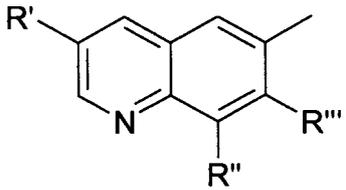
Compuestos de la fórmula 1a:



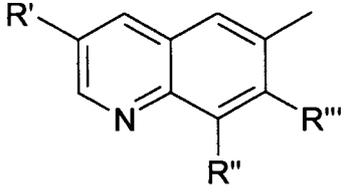
(1a)

10

Tabla A:

Ar o fórmula 1a como Ar1 a Ar37			
			
	R'	R''	R'''
Ar1	Cl	H	H
Ar2	Cl	F	H
Ar3	Cl	Cl	H
Ar4	Cl	Br	H
Ar5	Cl	I	H
Ar6	Cl	metilo	H
Ar7	Br	H	H
Ar8	Br	F	H
Ar9	Br	Cl	H
Ar10	Br	Br	H
Ar11	Br	I	H
Ar12	Br	metilo	H
Ar13	I	H	H
Ar14	I	F	H
Ar15	I	Cl	H

(Continuación)

Ar o fórmula 1a como Ar1 a Ar37			
			
	R'	R''	R'''
Ar16	I	Br	H
Ar17	I	I	H
Ar18	I	metilo	H
Ar19	etinilo	H	H
Ar20	etinilo	F	H
Ar21	etinilo	Cl	H
Ar22	etinilo	Br	H
Ar23	etinilo	I	H
Ar24	etinilo	metilo	H
Ar25	propin-(1)ilo	H	H
Ar26	propin-(1)ilo	F	H
Ar27	propin-(1)ilo	Cl	H
Ar28	propin-(1)ilo	Br	H
Ar29	propin-(1)ilo	I	H
Ar30	propin-(1)ilo	metilo	H
Ar31	Cl	H	F
Ar32	Br	H	F
Ar33	I	H	F
Ar34	etinilo	H	F
Ar35	propin-(1)-ilo	H	F



	R''
Ar36	H
Ar37	metilo

5

Tabla B:

R1 de fórmula 1a definida como S1 a S4	
S1	SCH3
S2	OCH3
S3	CH2CH3
S4	SCH2CH3

Tabla C:

-[C(R ^a)(R ^b)] _m -[C(R ^c)(R ^d)] _n -CR ^e =N-OR ³ de fórmula 1b definida como de A1 a A140							
	Ra	Rb	n	Rc	Rd	Re	R3
A1	metilo	metilo	0	-	-	H	metilo
A2	metilo	metilo	0	-	-	H	etilo
A3	metilo	metilo	0	-	-	H	alilo
A4	metilo	metilo	0	-	-	H	propargilo
A5	metilo	metilo	0	-	-	H	H
A6	metilo	metilo	1	H	H	H	metilo
A7	metilo	metilo	1	H	H	H	etilo
A8	metilo	metilo	1	H	H	H	alilo
A9	metilo	metilo	1	H	H	H	propargilo
A10	metilo	metilo	1	H	H	H	H
A11	metilo	metilo	0	-	-	metilo	metilo
A12	metilo	metilo	0	-	-	metilo	etilo
A13	metilo	metilo	0	-	-	metilo	alilo
A14	metilo	metilo	0	-	-	metilo	propargilo

(continuación)

-[C(R ^a)(R ^b)] _m -[C(R ^c)(R ^d)] _n -CR ^e =N-OR ³ de fórmula 1b definida como de A1 a A140							
	Ra	Rb	n	Rc	Rd	Re	R3
A15	metilo	metilo	0	-	-	metilo	H
A16	metilo	metilo	1	H	H	metilo	metilo
A17	metilo	metilo	1	H	H	metilo	etilo
A18	metilo	metilo	1	H	H	metilo	alilo
A19	metilo	metilo	1	H	H	metilo	propargilo
A20	metilo	metilo	1	H	H	metilo	H
A21	metilo	etinilo	0	-	-	H	metilo
A22	metilo	etinilo	0	-	-	H	etilo
A23	metilo	etinilo	0	-	-	H	alilo
A24	metilo	etinilo	0	-	-	H	propargilo
A25	metilo	etinilo	0	-	-	H	H
A26	metilo	etinilo	1	H	H	H	metilo
A27	metilo	etinilo	1	H	H	H	etilo
A28	metilo	etinilo	1	H	H	H	alilo
A29	metilo	etinilo	1	H	H	H	propargilo
A30	metilo	etinilo	1	H	H	H	H
A31	metilo	etinilo	0	-	-	metilo	metilo
A32	metilo	etinilo	0	-	-	metilo	etilo
A33	metilo	etinilo	0	-	-	metilo	alilo
A34	metilo	etinilo	0	-	-	metilo	propargilo
A35	metilo	etinilo	0	-	-	metilo	H
A36	metilo	etinilo	1	H	H	metilo	metilo
A37	metilo	etinilo	1	H	H	metilo	etilo
A38	metilo	etinilo	1	H	H	metilo	alilo
A39	metilo	etinilo	1	H	H	metilo	propargilo
A40	metilo	etinilo	1	H	H	metilo	H
A41	metilo	CN	0	-	-	H	metilo
A42	metilo	CN	0	-	-	H	etilo
A43	metilo	CN	0	-	-	H	alilo
A44	metilo	CN	0	-	-	H	propargilo
A45	metilo	CN	0	-	-	H	H
A46	metilo	CN	1	H	H	H	metilo
A47	metilo	CN	1	H	H	H	etilo

(continuación)

-[C(R ^a)(R ^b) _m][C(R ^c)(R ^d) _n]-CR ^e =N-OR ³ de fórmula 1b definida como de A1 a A140							
	Ra	Rb	n	Rc	Rd	Re	R3
A48	metilo	CN	1	H	H	H	alilo
A49	metilo	CN	1	H	H	H	propargilo
A50	metilo	CN	1	H	H	H	H
A51	metilo	CN	0	-	-	metilo	metilo
A52	metilo	CN	0	-	-	metilo	etilo
A53	metilo	CN	0	-	-	metilo	alilo
A54	metilo	CN	0	-	-	metilo	propargilo
A55	metilo	CN	0	-	-	metilo	H
A56	metilo	CN	1	H	H	metilo	metilo
A57	metilo	CN	1	H	H	metilo	etilo
A58	metilo	CN	1	H	H	metilo	alilo
A59	metilo	CN	1	H	H	metilo	propargilo
A60	metilo	CN	1	H	H	metilo	H
A81	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	H	metilo
A82	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	H	etilo
A83	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	H	alilo
A84	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	H	propargilo
A85	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	H	H
A86	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	H	metilo
A87	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	H	etilo
A88	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	H	alilo
A89	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	H	propargilo
A90	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	H	H
A91	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	metilo	metilo
A92	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	metilo	etilo
A93	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	metilo	alilo
A94	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	metilo	propargilo
A95	metilo	CH2Ometilo	0	-	-	metilo	H
A96	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	metilo	metilo
A97	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	metilo	etilo
A98	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	metilo	alilo
A99	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	metilo	propargilo
A100	metilo	CH2Ometilo	1	H	H	metilo	H

ES 2 380 877 T3

(continuación)

-[C(R ^a)(R ^b)] _m -[C(R ^c)(R ^d)] _n -CR ^e =N-OR ³ de fórmula 1b definida como de A1 a A140							
	Ra	Rb	n	Rc	Rd	Re	R3
A101	-CH2CH2CH2-		0	-	-	H	metilo
A102	-CH2CH2CH2-		0	-	-	H	etilo
A103	-CH2CH2CH2-		0	-	-	H	alilo
A104	-CH2CH2CH2-		0	-	-	H	propargilo
A105	-CH2CH2CH2-		0	-	-	H	H
A106	-CH2CH2CH2-		1	H	H	H	metilo
A107	-CH2CH2CH2-		1	H	H	H	etilo
A108	-CH2CH2CH2-		1	H	H	H	alilo
A109	-CH2CH2CH2-		1	H	H	H	propargilo
A110	-CH2CH2CH2-		1	H	H	H	H
A111	-CH2CH2CH2-		0	-	-	metilo	metilo
A112	-CH2CH2CH2-		0	-	-	metilo	etilo
A113	-CH2CH2CH2-		0	-	-	metilo	alilo
A114	-CH2CH2CH2-		0	-	-	metilo	propargilo
A115	-CH2CH2CH2-		0	-	-	metilo	H
A116	-CH2CH2CH2-		1	H	H	metilo	metilo
A117	-CH2CH2CH2-		1	H	H	metilo	etilo
A118		-CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	alilo
A119		-CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	propargilo
A120		-CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	H
A121		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	H	metilo
A122		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	H	etilo
A123		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	H	alilo
A124		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	H	propargilo
A125		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	H	H
A126		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	H	metilo
A127		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	H	etilo
A128		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	H	alilo
A129		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	H	propargilo
A130		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	H	H
A131		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	metilo	metilo
A132		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	metilo	etilo
A133		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	metilo	alilo

(continuación)

-[C(R ^a)(R ^b)] _m -[C(R ^c)(R ^d)] _n -CR ^e =N-OR ³ de fórmula 1b definida como de A1 a A140							
	Ra	Rb	n	Rc	Rd	Re	R3
A134		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	metilo	propargilo
A135		-CH2CH2CH2CH2-	0	-	-	metilo	H
A136		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	metilo
A137		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	etilo
A138		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	alilo
A139		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	propargilo
A140		-CH2CH2CH2CH2-	1	H	H	metilo	H

Tabla 1

La Tabla 1 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar1 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 2

La Tabla 2 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar1 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 3

La Tabla 3 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar1 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 4

La Tabla 4 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar1 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 5

La Tabla 5 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar2 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 6

La Tabla 6 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar2 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 7

La Tabla 7 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar2 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 8

La Tabla 8 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar2 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 9

La Tabla 9 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar3 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 10

La Tabla 10 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar3 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 11

La Tabla 11 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar3 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 12

La Tabla 12 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar3 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 13

La Tabla 13 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar4 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 14

La Tabla 14 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar4 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 15

La Tabla 15 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar4 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 16

La Tabla 16 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar4 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-$

$[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 39

La Tabla 39 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar10 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

5 Tabla 40

La Tabla 40 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar10 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 41

10 La Tabla 41 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar11 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 42

La Tabla 42 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar11 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 43

15 La Tabla 43 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar11 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 44

La Tabla 44 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar11 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

20 Tabla 45

La Tabla 45 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar12 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 46

25 La Tabla 46 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar12 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 47

La Tabla 47 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar12 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 48

30 La Tabla 48 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar12 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 49

La Tabla 49 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar13 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

35 La Tabla 50 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar13 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 51

La Tabla 51 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar13 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

40 Tabla 52

La Tabla 52 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar13 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 53

45 La Tabla 53 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar14 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 54

La Tabla 54 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar14 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 55

50 La Tabla 55 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar14 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 56

La Tabla 56 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar14 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

55 Tabla 57

La Tabla 57 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar15 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 58

60 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar15 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 59

La Tabla 59 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar15 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 60

65 La Tabla 60 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar15 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 61

contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar16 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 62

5 La Tabla 62 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar16 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 63

La Tabla 63 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar16 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

10 Tabla 64

La Tabla 64 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar16 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 65

15 La Tabla 65 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar17 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 66

contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar17 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 67

20 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar17 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 68

La Tabla 68 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar17 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

25 Tabla 69

contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar18 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 70

30 La Tabla 70 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar18 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 71

La Tabla 71 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar18 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 72

35 La Tabla 72 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar18 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 73

La Tabla 73 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar19 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

40 Tabla 74

La Tabla 74 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar19 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 75

45 La Tabla 75 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar19 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 76

La Tabla 76 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar19 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 77

50 La Tabla 77 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar20 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 78

La Tabla 78 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar20 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

55 Tabla 79

La Tabla 79 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar20 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 80

60 La Tabla 80 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar20 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 81

La Tabla 81 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar21 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y $-[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 82

65 La Tabla 82 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar21 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y $-(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 83

La Tabla 83 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar21 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 84

5 La Tabla 84 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar21 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 85

La Tabla 85 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar22 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

10

Tabla 86

La Tabla 86 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar229 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 87

15 La Tabla 87 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar22 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 88

La Tabla 88 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar22 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 89

20 La Tabla 89 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar23 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 90

La Tabla 90 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar23 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

25

Tabla 91

La Tabla 91 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar23 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 92

30 La Tabla 92 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar23 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 93

La Tabla 93 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar24 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 94

35 La Tabla 94 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar24 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 95

La Tabla 95 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar24 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

40

Tabla 96

La Tabla 96 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar24 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 97

45 La Tabla 97 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar25 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 98

La Tabla 98 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar25 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 99

50 La Tabla 99 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar25 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 100

La Tabla 100 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar25 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

55

Tabla 101

La Tabla 101 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar26 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 102

60 La Tabla 102 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar26 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 103

La Tabla 103 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar26 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 104

65 La Tabla 104 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar26 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 105

La Tabla 105 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar27 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 106

5 La Tabla 106 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar27 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 107

La Tabla 107 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar27 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

10 Tabla 108

La Tabla 108 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar27 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 109

15 La Tabla 109 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar28 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 110

La Tabla 110 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar28 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 111

20 La Tabla 111 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar28 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 112

La Tabla 112 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar28 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

25 Tabla 113

La Tabla 113 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar29 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 114

30 La Tabla 114 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar29 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 115

La Tabla 115 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar29 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 116

35 La Tabla 116 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar29 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 117

40 La Tabla 117 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar30 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 118

La Tabla 118 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar30 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 119

45 La Tabla 119 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar30 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 120

La Tabla 120 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar30 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 120

50 La Tabla 120 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar31 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 123

La Tabla 123 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar31 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

55 Tabla 124

La Tabla 124 contiene compuestos de fórmula 1 a con Ar es Ar32 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 125

60 La Tabla 125 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar32 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $(C(R^a)(R^b))_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

Tabla 127

La Tabla 127 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar33 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La Tabla 128 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar33 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

65 La Tabla 131 contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar34 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y -

$[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La **Tabla 132** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar34 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

5 La **Tabla 135** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar35 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La **Tabla 136** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar35 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La **Tabla 138** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar36 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

10 La **Tabla 139** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar36 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La **Tabla 140** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar36 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

15 La **Tabla 141** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar36 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La **Tabla 142** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar37 de la tabla A, R1 es S1 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

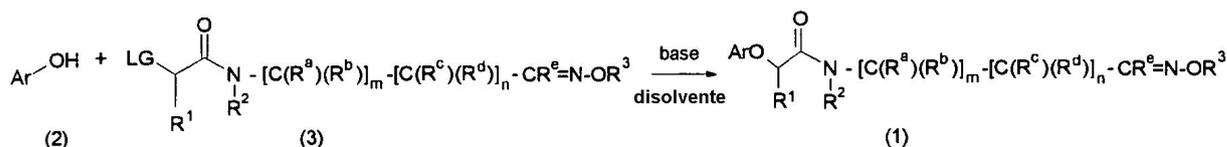
La **Tabla 143** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar37 de la tabla A, R1 es S2 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

20 La **Tabla 144** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar37 de la tabla A, R1 es S3 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

La **Tabla 145** contiene compuestos de fórmula 1a con Ar es Ar37 de la tabla A, R1 es S4 de la Tabla B y - $[C(R^a)(R^b)]_m-[C(R^c)(R^d)]_n-CR^e=N-OR^3$ es de A1 a A140 de la tabla C.

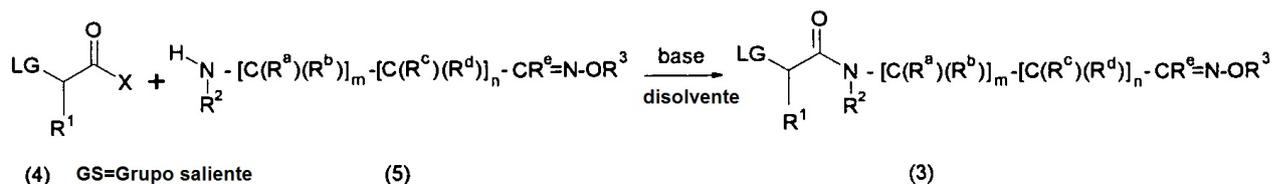
25 Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar como se indica a continuación en los Esquemas de 1 a 17 en los que Ar, R¹, R², R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R³, m y n tienen los significados proporcionados anteriormente y L es O a menos que se indique lo contrario en el texto. Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un compuesto de la fórmula general (3) en presencia de una base en un disolvente adecuado. Disolventes típicos incluyen N-dimetilformamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Entre las bases adecuadas se incluyen carbonato potásico, hidruro sódico o diisopropiletamina. Algunos de los intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Cabe destacar que la breve descripción sobre cada una de las flechas para cada conversión es únicamente con fines ilustrativos y no debe considerarse como limitante con respecto a la secuencia o a cada etapa individual.

Esquema 1



35 Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula general (3) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de fórmula general (5) con un ácido carboxílico activado tal como haluro ácido o el correspondiente anhídrido ácido de fórmula general (4), en presencia de una base inorgánica u orgánica adecuada, tal como carbonato potásico o diisopropiletamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

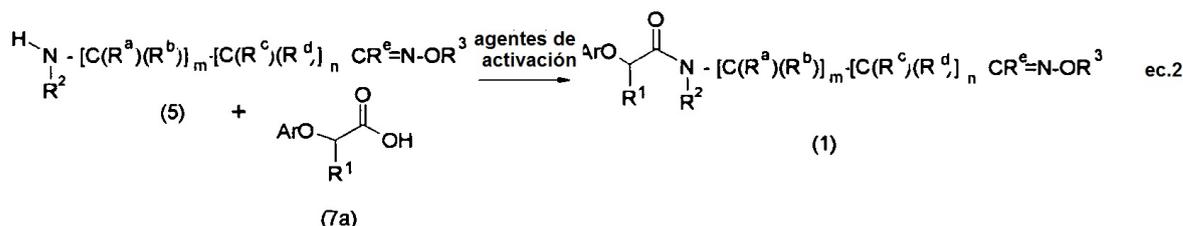
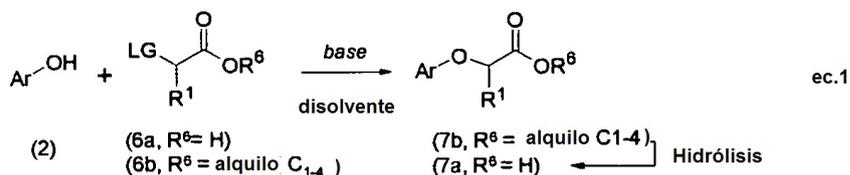
Esquema 2



40 Como alternativa, como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar condensando un compuesto de la fórmula general (7a), en la que R es H con una amina de fórmula general (5)

usando reactivos de activación adecuados, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio-hexafluorofosfato (BOP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) o N-(3-dimetilaminopropil)-W-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC).

Esquema 3



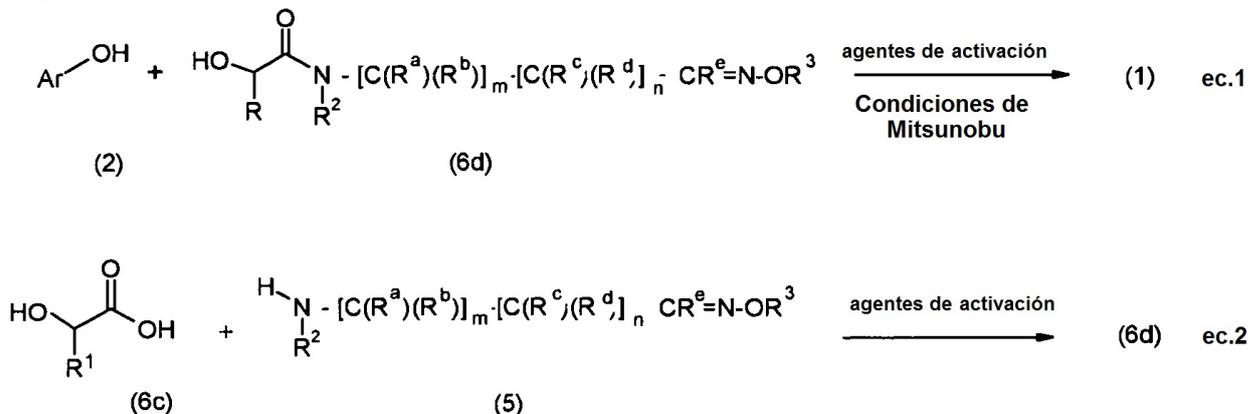
- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar a través de la intermediación de compuestos de fórmula general (7b), en la que R⁶ es alquilo C₁₋₄ como se muestra en el Esquema 3. Los ésteres de fórmula general (7b), en la que R⁶ es alquilo C₁₋₄ y también ácidos de fórmula general (7a), en la que R⁶ es H, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un éster o ácido de fórmula general (6a y 6b respectivamente) en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico o hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida. Los ésteres o ácidos de la fórmula general (6a o 6b) o están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la literatura estándar a partir de materiales disponibles comercialmente.

- 15 Como alternativa, como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula general (7b) se pueden preparar en condiciones de Mitsunobu haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un compuesto de la fórmula general (6b), en la que R_d es alquilo C₁₋₄, usando una fosfina, tal como trifenilfosfina y un azoéster, tal como azodicarboxilato de dietilo.

Esquema 4



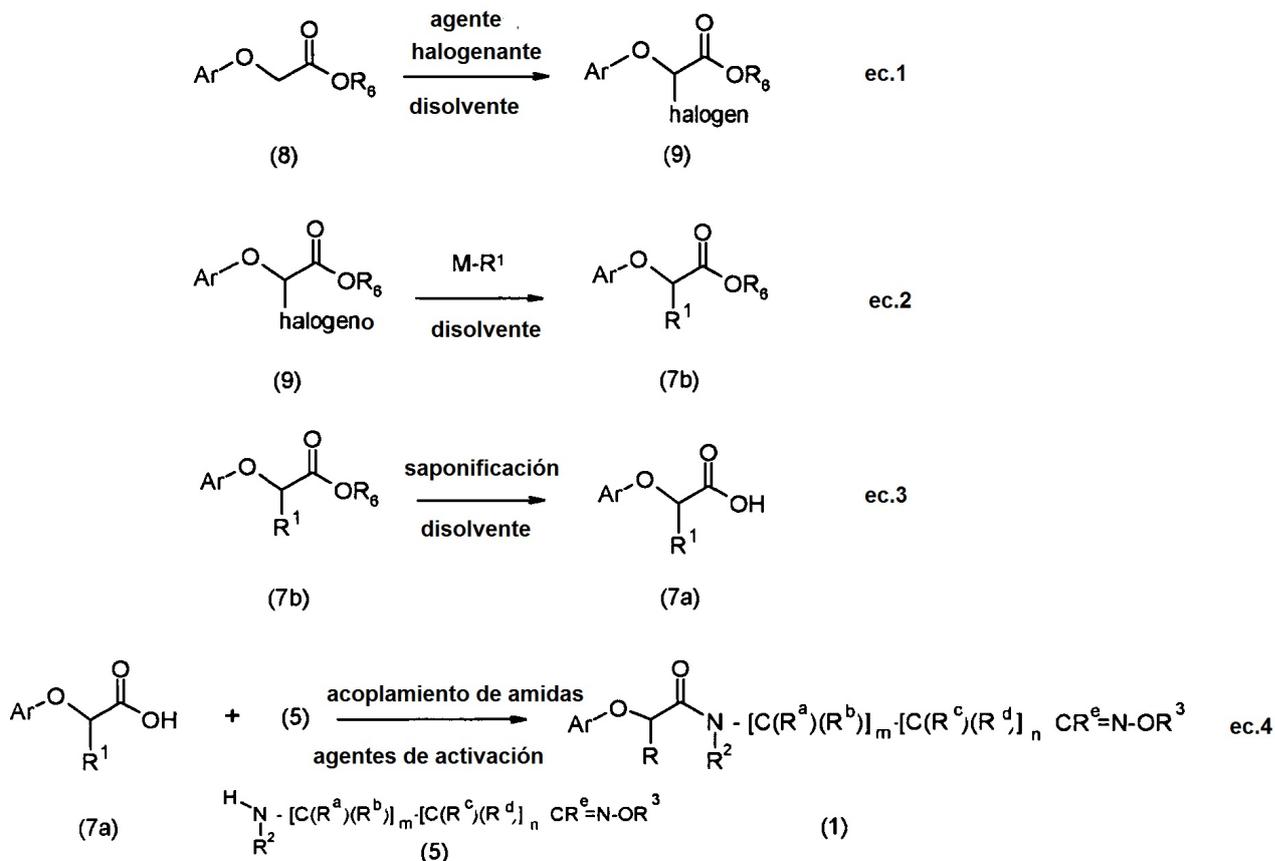
- 20 En otro enfoque para la preparación de compuestos de la fórmula general (1) que se muestra en el Esquema 5, el compuesto de fórmula general (6d) se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula general (2) en condiciones de Mitsunobu usando una fosfina, tal como trifenilfosfina y un azoéster, tal como azodicarboxilato de dietilo. Los compuestos de fórmula general (6d) se pueden preparar a partir de un compuesto de general formula (6c) y una amina de fórmula general (5) usando reactivos de activación adecuados, tales como 1-hidroxibenzotriazol y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimidaclorhidrato.

Esquema 5

Los compuestos (6b) y (6c) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente y/o conocidos por los expertos en la técnica.

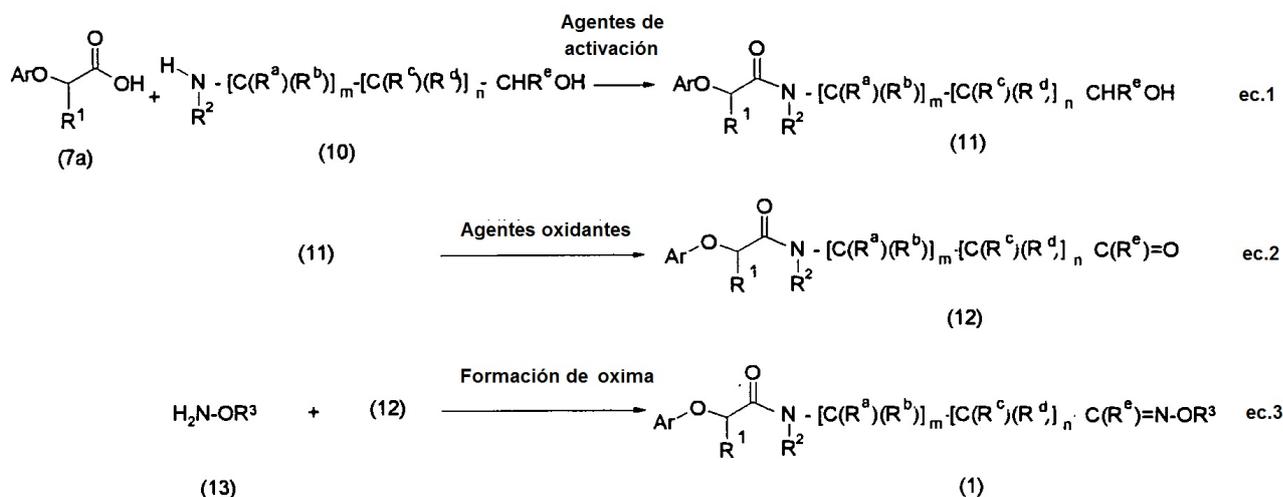
Además, los compuestos de fórmula general (1) en la que R₁ se define como en la reivindicación, 1, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6. Por lo tanto, los ésteres de la fórmula (8) se pueden halogenar para dar haloésteres de la fórmula general (9), mediante tratamiento con un agente de halogenación adecuado, tal como N-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado tal como tetracloruro de carbono, a entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Los haloésteres de la fórmula general (9) se pueden hacer reaccionar con un compuesto de metal alcalino M+OR₁ o M+SR₁, donde M es, adecuadamente, sodio o potasio en, por ejemplo, un alcohol R₁OH o tiol R₁SH como disolvente, a entre 0 °C y 60 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar compuestos de la fórmula general (7b). Los ésteres (7b) se pueden hidrolizar en ácidos de fórmula general (7a), mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, en un alcohol acuoso R₁OH, entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Un ácido carboxílico de la fórmula general (7a) se puede condensar con una amina de la fórmula general (5) para dar un compuesto de la fórmula general (1), en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, usando reactivos de activación adecuados, tales como 1-hidroxibenzotriazol y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato.

Esquema 6



Como alternativa, como se muestra en el Esquema 7, los compuestos de la fórmula general (1) se pueden preparar a través de la intermediación de ácidos de la fórmula general (7a), haciéndolos reaccionar con un compuesto de la fórmula general (10) para dar hidroxiamidas de fórmula general (11). La oxidación de (11), en presencia de un agente de oxidación adecuado tal como peryodinato de Dess-Martin, seguido de la reacción del derivado de carbonilo resultante (12) con hidroxilaminas de la fórmula general (13), o sales de los mismos, proporcionaría compuestos de la fórmula general (1).

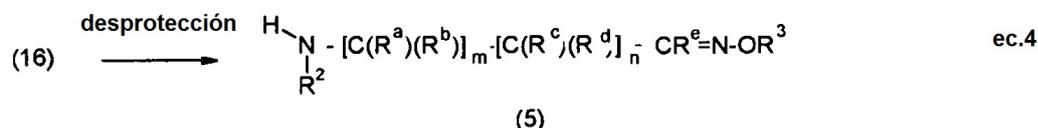
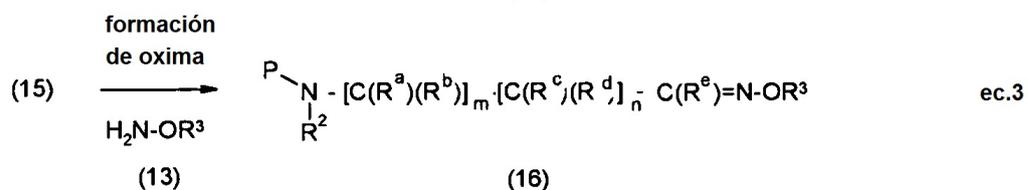
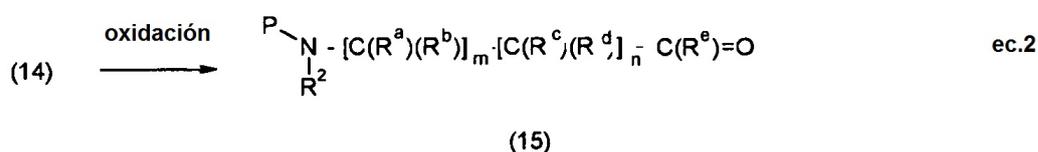
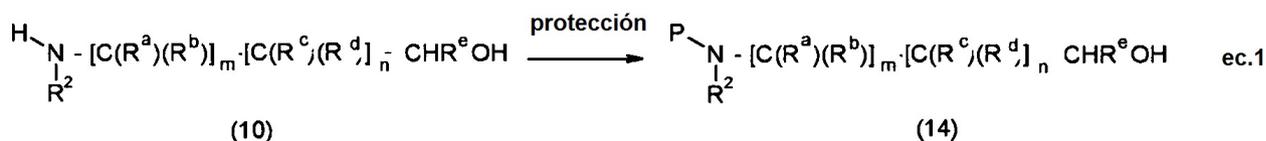
Esquema 7



Como se muestra en el Esquema 8, las aminas de la fórmula general (5) se pueden preparar mediante protección de la función amino de las hidroxilaminas de la fórmula general (10) para proporcionar compuestos de la fórmula general (14), en la que P representa un grupo protector de nitrógeno tal como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), acetilo (Ac),

5 trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo (Cbz), seguido de reacción con a agente de oxidación adecuado, por ejemplo el complejo trióxido de azufre-piridina en dimetilsulfóxido, para formar un compuesto oxidado de la fórmula general (15). Este derivado de carbonilo de fórmula general (15) se puede hacer reaccionar con hidroxilaminas de la fórmula general (13), para proporcionar las hidroxilaminas protegidas con amino de la fórmula general (16). La desprotección del grupo amino (16) proporciona aminas de la fórmula general (5)m en la que también se pretende incluir sales de las mismas.

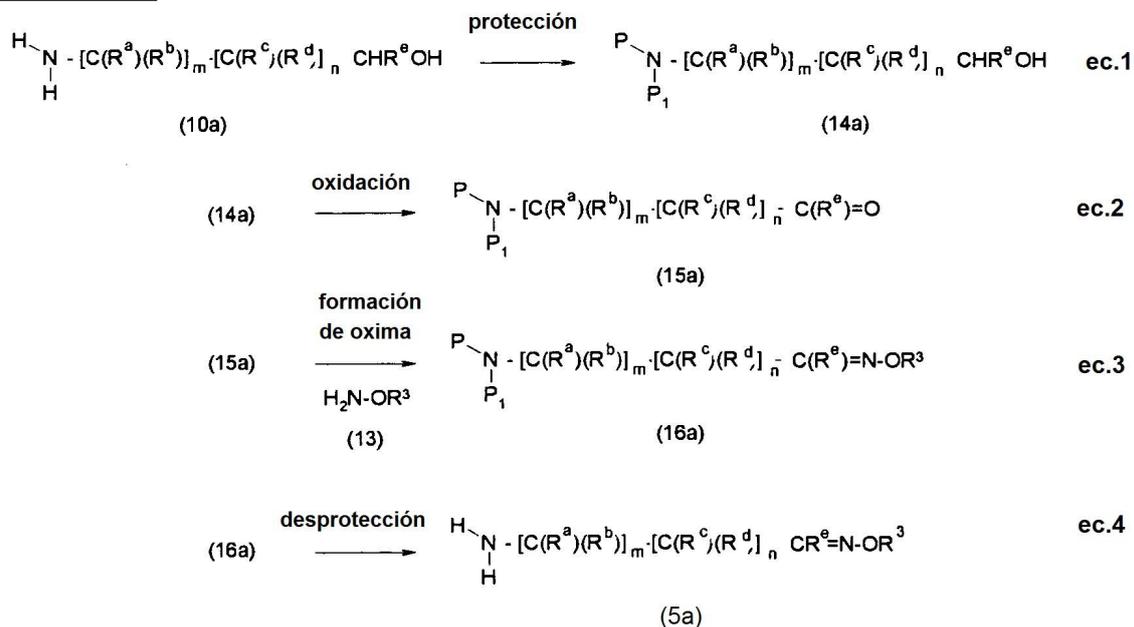
Esquema 8



10 Como alternativa, como se muestra en el Esquema 9, los compuestos de la fórmula general (5a), que representan compuestos de la fórmula general (5a), en la que R² es hidrógeno, se pueden preparar mediante protección de la
 15 función amino de hidroxilaminas de la fórmula general (10a) para proporcionar compuestos de la fórmula general (14a), en la que P y P1 representan independientemente grupos protectores de nitrógeno, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), acetilo (Ac), trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Aloc), beta(trimetilsilil)-etanosulfonilo (SES) o hidrógeno. Como alternativa, cuando P y P1 no son hidrógeno, también se pueden unir para formar juntos un grupo protector cíclico, tal como ftalimida (Pht). La reacción de (14a) con un agente de oxidación
 adecuado, por ejemplo, complejo de trióxido de azufre-piridina en dimetilsulfóxido, forma un compuesto oxidado de la fórmula general (15a). Este derivado de carbonilo de fórmula general (15a) se puede hacer reaccionar con hidroxilaminas de la fórmula general (13), para proporcionar las oximas protegidas con amino de la fórmula general (16a). La desprotección del grupo amino (16) proporciona amino-oximas de la fórmula general (5a), en la que también se pretende incluir sales de las mismas.

20

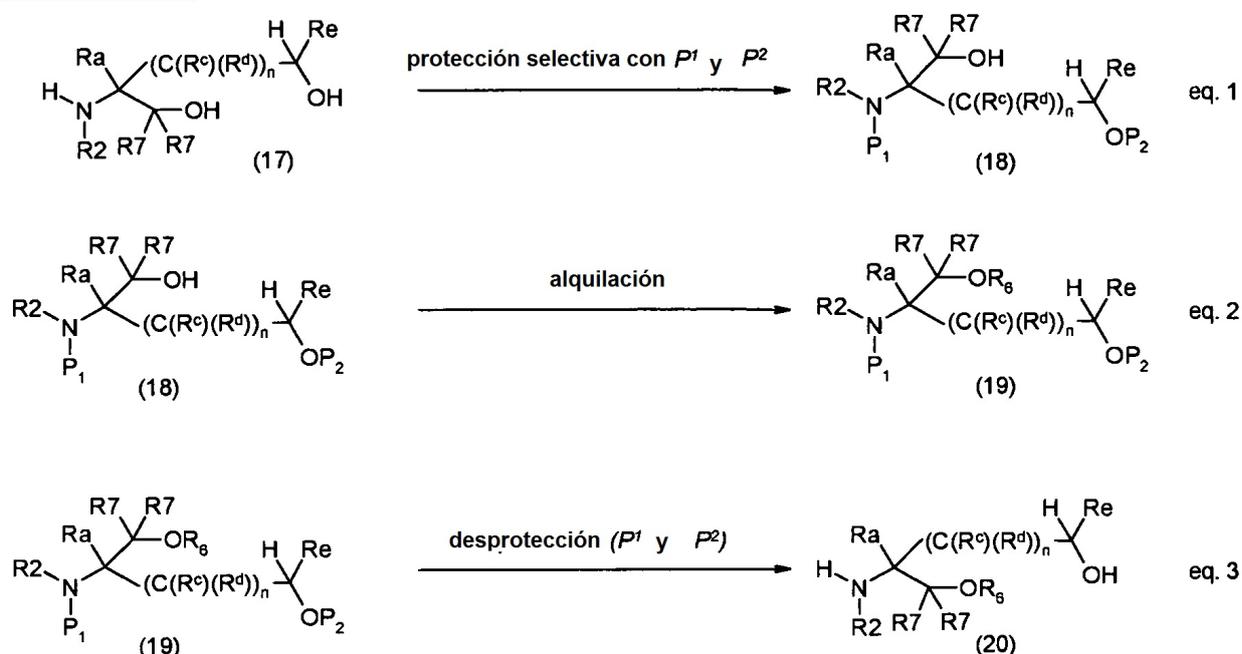
Esquema 9



Como se ilustra en el Esquema 10, alquiloxi-, alqueniloxi- y alquinoxiloxi-alquilaminas de la fórmula general (20), en la que R6 es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₃₋₅, alquinoxiloxi C₃₋₅, útiles para la preparación de compuestos oximino de la fórmula general (1), como se muestra en el Esquema 11, se pueden preparar mediante una secuencia de protección, alquilación y desprotección.

5

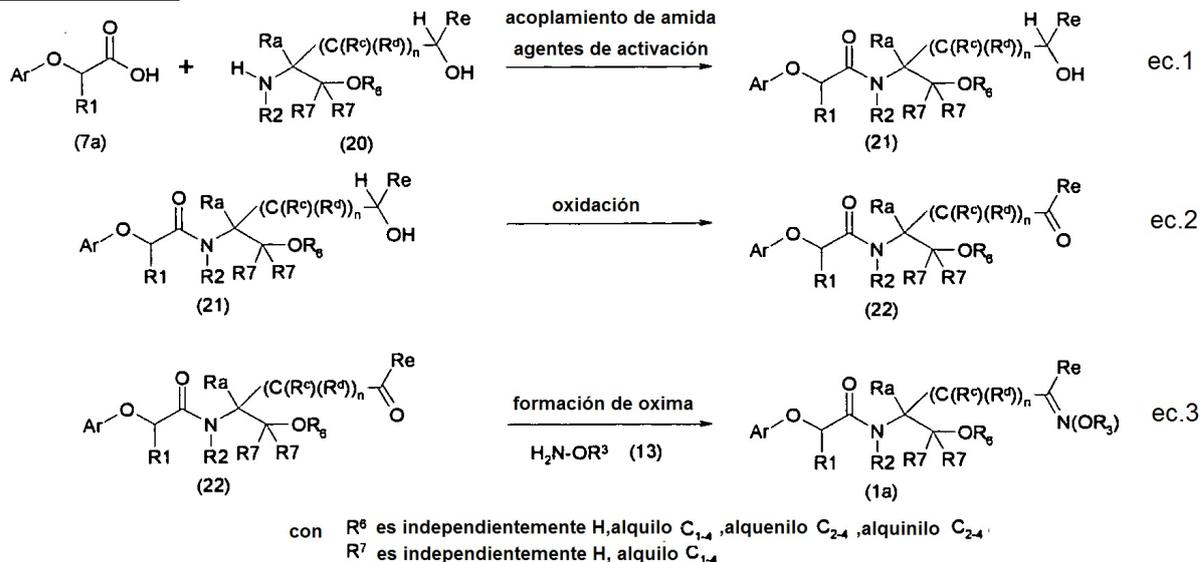
Esquema 10



con R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₃₋₅, alquinoxiloxi C₃₋₅
 R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₄
 P¹ y P² son de forma independiente grupos protectores que pueden estar unidos.

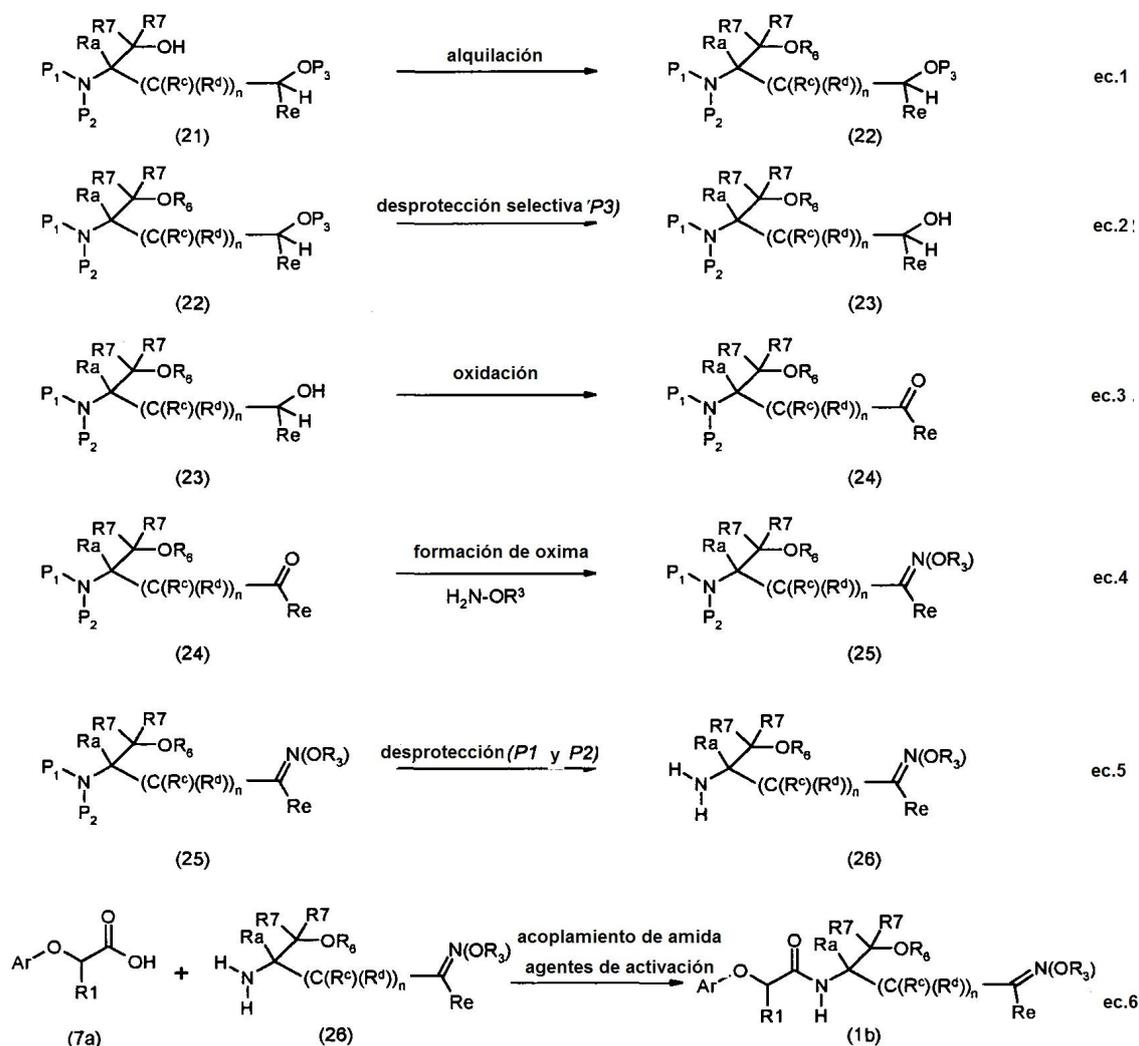
5 Como se muestra en el Esquema 11, los compuestos de la fórmula general (1a) se pueden preparar a través de la reacción de ácidos de la fórmula general (7a), haciéndolos reaccionar con un compuesto de la fórmula general (20) (Esquema 11, ecuación 1), para dar hidroxiamidas de fórmula general (21). La oxidación de (21), seguido de la reacción del derivado carbonilo (22) con compuestos de la fórmula general (13), o sales de los mismos, después, proporciona compuestos de de la fórmula (1a), que son ejemplos de compuestos de fórmula general (1), en la que L es oxígeno y R^b es aliloximetilo o propargiloximetilo.

Esquema 11



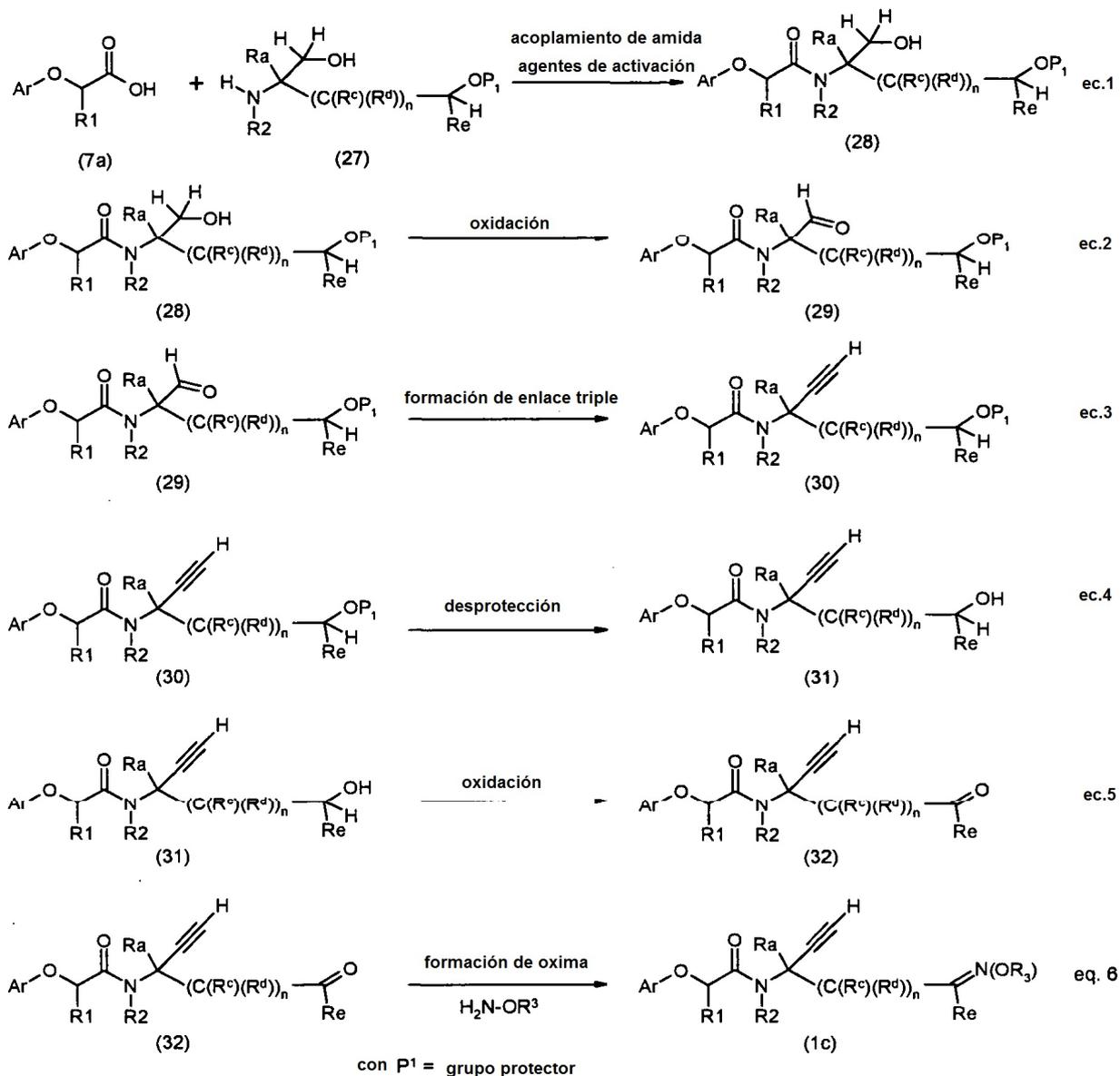
10 Como alternativa, como se ilustra en el Esquema 12, ecuación 5, los compuestos (1b), de la fórmula general (1), en la que L es oxígeno y R^b es metoximetilo, aliloximetilo o propargiloximetilo, se pueden preparar directamente acoplado un ácido carboxílico de la fórmula general (7a) con una amina de la fórmula general (26). Las aminas (26), que son ejemplos de aminas de la fórmula general (5), en la que R^b es metoximetilo, aliloximetilo o propargiloximetilo, se pueden preparar como se resume en el Esquema 12, ecuaciones 1-5.

Esquema 12



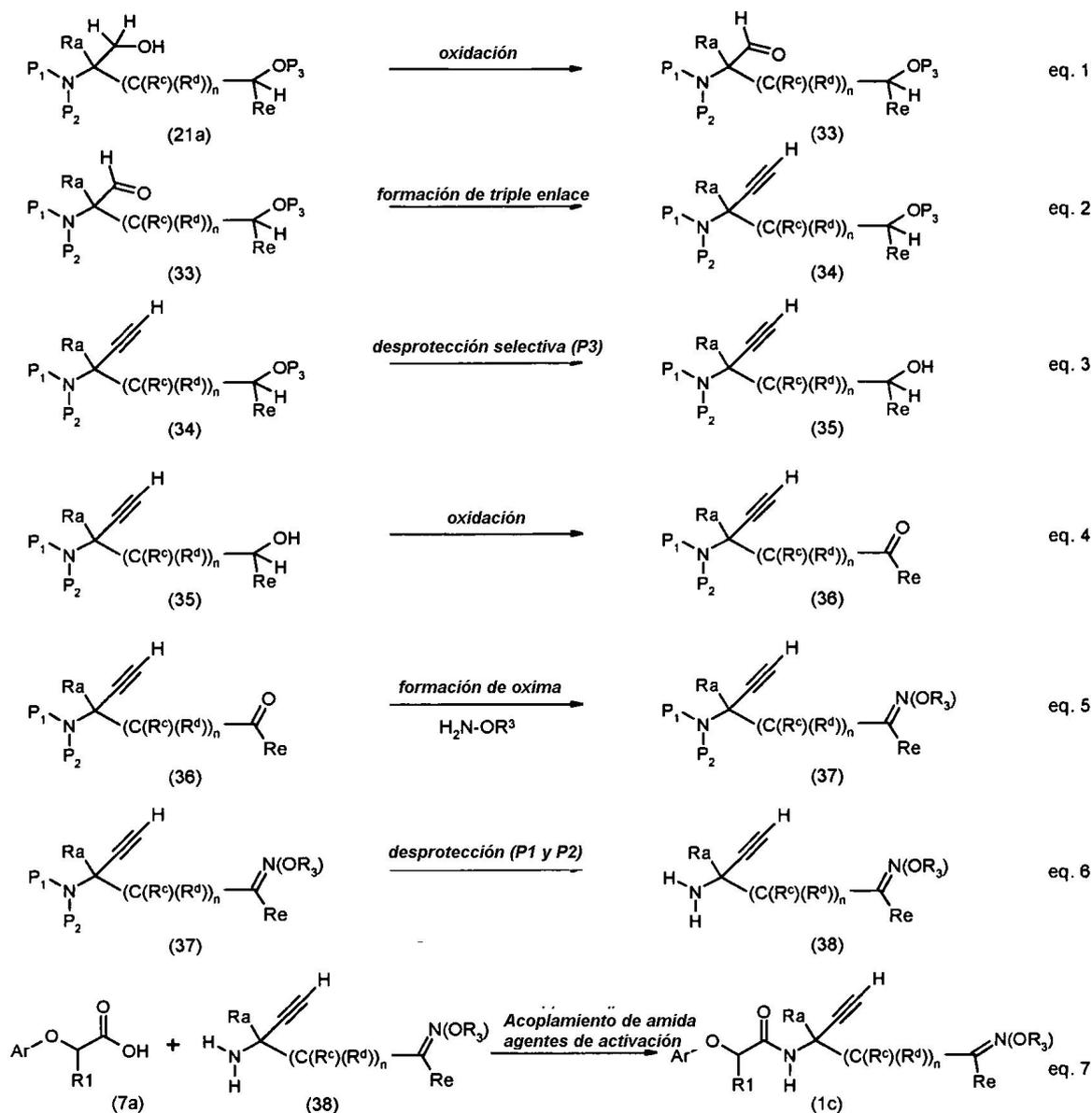
con P₁, P₃ son grupos protectores independientes
 P₂ es R² o grupo protector
 R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄
 R⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₄

Los compuestos de la fórmula general (1c), que son ejemplos de compuestos de la fórmula general (1), en la que R^b es etinilo, se pueden preparar a partir de ácidos de la fórmula general (7a) en seis etapas de síntesis bien conocidas para los expertos en la técnica, como se ilustra en el Esquema 13.

Esquema 13

5 Como alternativa, como se ilustra en el Esquema 14, ecuación 7, los compuestos de la fórmula general (1c) se pueden preparar directamente acoplando un ácido carboxílico de la fórmula general (7a) con una amina de la fórmula general (38). Las aminas (38), que son ejemplos de aminas de la fórmula general (5), en la que R^b es etinilo, las pueden preparar los expertos en la técnica como se resume en el Esquema 14, ecuaciones 1-6.

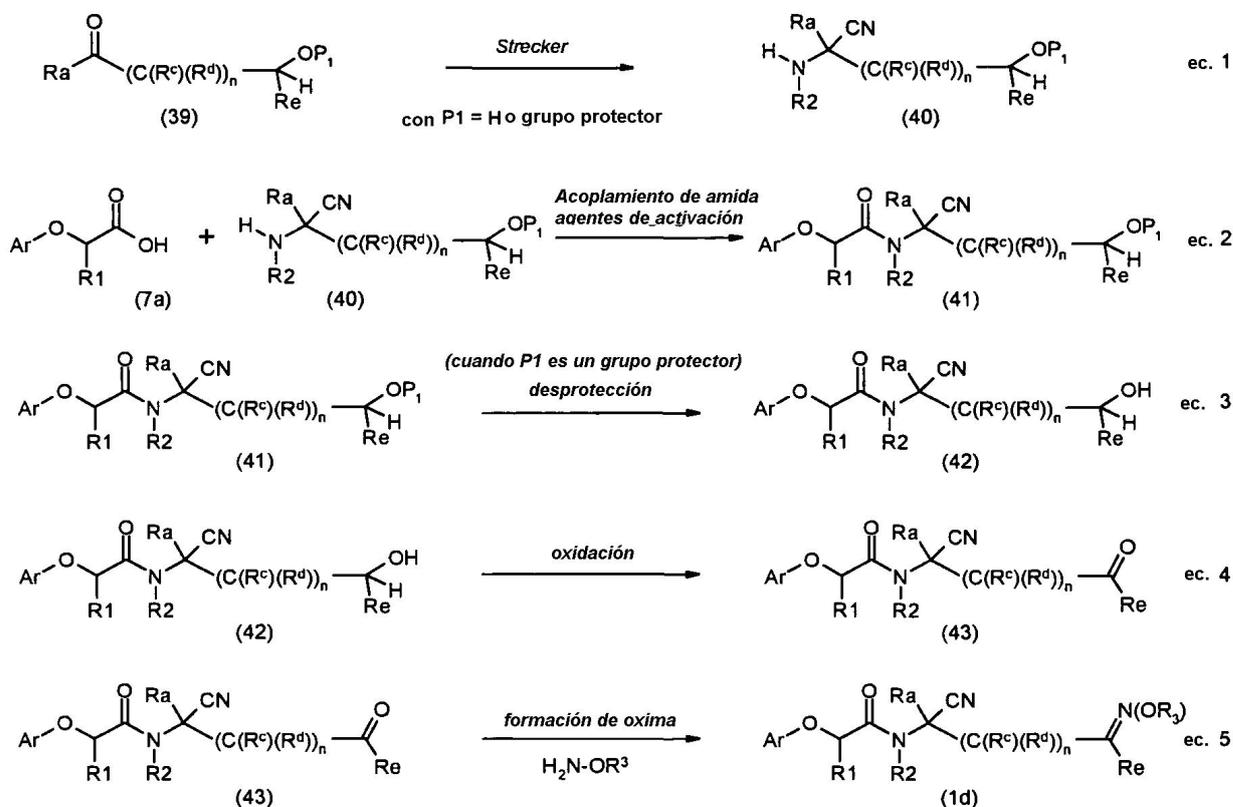
Esquema 14



con P₁, P₃ son grupos protectores independientes
P₂ es R² o grupo protector

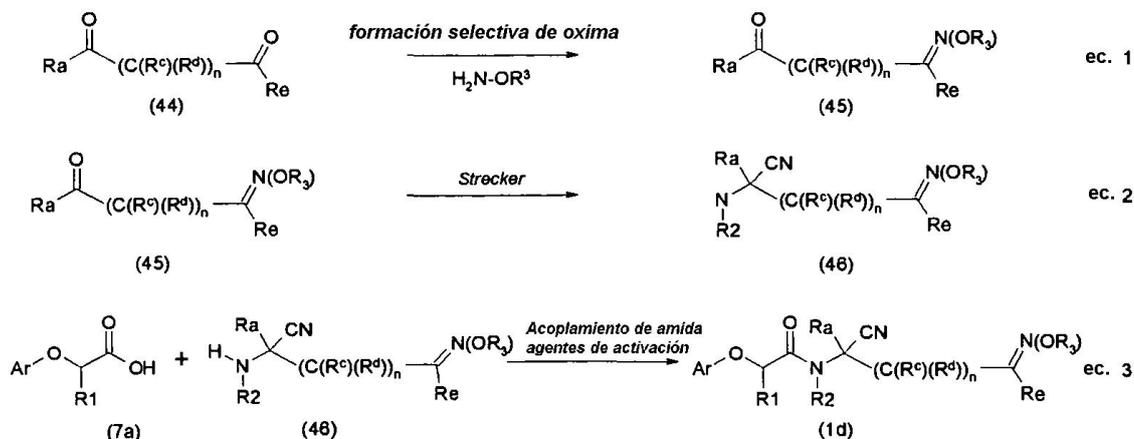
Como se muestra en el Esquema 15, los compuestos de la fórmula general (1d), que son ejemplos de compuestos de la fórmula general (1), en la que R^b es ciano, se pueden preparar a partir de ácidos de la fórmula general (7a) en cuatro etapas de síntesis bien conocidas para los expertos en la técnica.

Esquema 15



Como alternativa, como se ilustra en el Esquema 16, ecuación 3, los compuestos de la fórmula general (1d) se pueden preparar directamente acoplando un ácido carboxílico de la fórmula general (7a) con una amina de la fórmula general (46). Las aminas (46), que son ejemplos de aminas de la fórmula general (5), en la que R⁶ es ciano, las pueden preparar los expertos en la técnica como se resume en el Esquema 16, ecuaciones 1-2.

Esquema 16



Se pueden preparar otros compuestos de la invención mediante transformación de los sustituyentes en los compuestos de la fórmula general (1) usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse también convirtiendo ciertos compuestos de la fórmula (1) entre

sí de acuerdo con transformaciones de grupos funcionales conocidas. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general (1), en la que R³ es hidrógeno se pueden alquilar para dar oximas de fórmula general (1), en la que R³ es alquilo C₁₋₄ mediante tratamiento con un agente alquilante adecuado, tal como yodoetano, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, a entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Además, los compuestos de la fórmula general (1) en la que el resto arilo (Ar) está sustituido con halógeno, tal como bromo o yodo, se pueden transformar en otros compuestos de la fórmula general (1), en la que el sustituyente halo del resto arilo (Ar) está sustituido por alqueno C₂₋₄ (p. ej., vinilo) o alquino C₂₋₄ (p. ej., etinilo, propin-1-ilo) usando reacciones de vinilación y alquilación catalizadas con un metal de transición (p. ej., paladio (0)) (p. ej., Heck, Stille, Sonogashira) bien conocidas para los expertos en la técnica. Adicionalmente, dichos compuestos de la fórmula general (1), en la que el sustituyente halo del resto arilo (Ar) está sustituido por alqueno C₂₋₄ (p. ej., vinilo) o alquino C₂₋₄ (p. ej., etinilo, propin-1-ilo) se pueden preparar indirectamente a partir de compuestos de la fórmula general (7b, Esquema 3) usando las reacciones de alquenoilación o alquinoilación mediadas por un metal de transición mencionadas anteriormente, seguido de manipulaciones rutinarias del grupo funcional conocidas para los expertos en la técnica.

Los hidroxi(hetero)arilos ArOH de la fórmula general (2) o están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la literatura estándar conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Ann. Chem., Justus Liebig's (1966), 98-106 para la síntesis de 3-bromo-6-hidroxiquinolina usada para la preparación de compuestos que están enumerados en parte en las Tablas 25 a 28; Synthetic Communications (1991), 21 (7), 959-64 para la síntesis de benzo[b]tiofen-5-ol usado para la preparación de compuestos que se enumeran en parte en las Tablas 218 a 221; Synthetic Communications (2006), 36(14), 1983-1990 para la síntesis de benzofuran-5-ol usado para la preparación de compuestos de las Tablas 154 a 157 y European Journal of Organic Chemistry (2000), (3), 491-497 para la síntesis de 7-bromo-naftalen-2-ol y véanse los Ejemplos 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 más adelante para la preparación de hidroxi (hetero)arilos (ArOH) representativos adicionales.

Los ésteres o ácidos de la fórmula general (6) o están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la literatura estándar a partir de materiales disponibles comercialmente. Las oximas de la fórmula general (13) o son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

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 especies de *Pyricularia* en otros huéspedes; *Puccinia frificina* (o *recondita*), *Puccinia striiformis* y otras royas del trigo, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* y otras royas de la cebada, y royas en otros huéspedes (por ejemplo, césped, centeno, café, peras, manzanas, cacahuetes, remolacha, hortalizas y plantas de decoración; *Phakopsora pachyrhizi* en la soja, *Erysiphe cichoracearum* en curcubitáceas (por ejemplo, melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (mildiu pulverulento) en la cebada, trigo, centeno y césped, y otros mildius pulverulentos sobre varios huéspedes, tales como *Sphaerotheca camacularis* en lúpulos, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en curcubitáceas (por ejemplo, pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjenas 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 herpfrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo, trigo, cebada, centeno), césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuetes y otras especies de *Cercospora* en otros huéspedes, por ejemplo remolacha, plátanos, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, fresas, hortalizas, vides y otros huéspedes, y otras especies de *Botrytis* en otros huéspedes; *Alternaria* spp. en hortalizas (por ejemplo, zanahorias), aceite de colza, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo, trigo) y otros huéspedes; *Venturia* spp. (incluyendo *Venturia inaequalis* (costra)) en manzanas, peras, frutos de hueso, nogales y otros huéspedes; *Cladosporium* spp. en una serie de huéspedes, incluidos cereales (por ejemplo, trigo) y tomates; *Monilinia* spp. frutos de hueso, nogales y otros huéspedes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, curcubitáceas y otros huéspedes; *Phoma* spp. en aceite de colza, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Aspergillus* spp. y *Aureobasidium* spp. en trigo, madera y otros huéspedes; *Ascochyta* spp. en guisantes, trigo, cebada y otros huéspedes; *Stemphylium* spp. (*Pleospora* spp.) en manzanas, peras, cebollas y otros huéspedes; enfermedades estivales (por ejemplo, podredumbre amarga (*Glomerella cingulata*), podredumbre negra o mancha foliar ojo de rana (*Botryosphaeria obtusa*), mancha del fruto de Brooks (*Mycosphaerella pomi*), roya de la manzana de sidra (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), mancha de hollín (*Gloeosporangium pomigena*), mancha de mosca (*Schizothyrium pomi*) y podredumbre blanca (*Botryosphaeria dothidea*)) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; *Plasmopara halstedii* en girasol; otros mildius lanosos, tales como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulo; *Peronosclerospora maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi* en maíz, sorgo y otros huéspedes, y *Pseudoperonospora cubensis* en curcubitáceas; *Pythium* spp. (incluyendo *Pythium ultimum*) en algodón, maíz, soja, remolacha, hortalizas, césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, y otras especies de *Phytophthora* en hortalizas, fresas, aguacates, pimiento, plantas decorativas, tabaco, coco, 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 varios huéspedes, tales como trigo y cebada, cacahuetes, hortalizas, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuetes, patatas, aceite de colza y otros huéspedes; *Sclerotium* spp. en césped, cacahuetes y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en una serie de huéspedes, incluidos césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped;

- 5 *Mycosphaerella* spp. en plátanos, cacahuets, cítricos, nueces pacanas, papaya y otros huéspedes; *Diaporthe* spp. en cítricos, soja, melón, peras, altramuces y otros huéspedes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, aceitunas, nueces pacanas, rosas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en una serie de huéspedes, incluidos lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. en aceite de colza y otros huéspedes; *Oncobasidium theobromae* en cacao que produce acronecrosis vascular rayada; *Fusarium* spp. incluido *Fusarium culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani* y *F. oxysporum* en trigo, cebada, centeno, avena, maíz, algodón, soya, remolacha y otros huéspedes, *Typhula* spp., *Microdochium nivale*, *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. y *Claviceps purpurea* en diversos huéspedes, pero en concreto en 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 posteriores a la recolección, en concreto del fruto (por ejemplo, *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum musae* y *Gloeosporium musarum* en plátanos, y *Botrytis cinerea* en uvas); otros patógenos en vides, principalmente *Eutypa lafa*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza fracheiphila* y *Sfereum hirsutum*; otros patógenos en árboles (por ejemplo, *Lophodermium seditiosum*) o madera, principalmente *Cephaloscytus fragrans*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostomapiceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergi* y *Aureobasidium pullulans*; y vectores fúngicos de enfermedades víricas (por ejemplo, *Polymyxa graminis* en cereales, como el vector del virus del mosaico amarillo de la cebada (BYMV) y *Polymyxa befae* en remolacha, como el vector de rizomanía).
- 20 Preferentemente se controlan los patógenos siguientes: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo, y otras especies de *Pyricularia* en otros huéspedes; *Erysiphe cichoracearum* en curcubitáceas (por ejemplo, melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (mildiu pulverulento) en la cebada, trigo, centeno y césped, y otros mildius pulverulentos sobre varios huéspedes, tales como *Sphaerofthe camacularis* en lúpulos, *Sphaerofthea fusca* (*Sphaerofthea fuliginea*) en curcubitáceas (por ejemplo, pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjenas 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 herpfrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo, trigo, cebada, centeno), césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuets y otras especies de *Cercospora* en otros huéspedes, por ejemplo remolacha, plátanos, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, fresas, hortalizas, vides y otros huéspedes, y otras especies de *Botrytis* en otros huéspedes; *Alternaria* spp. en hortalizas (por ejemplo, zanahorias), aceite de colza, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo, trigo) y otros huéspedes; *Venturia* spp. (incluyendo *Venturia inaequalis* (costra)) en manzanas, peras, frutos de hueso, nogales y otros huéspedes; *Cladosporium* spp. en una serie de huéspedes, incluidos cereales (por ejemplo, trigo) y tomates; *Monilinia* spp. frutos de hueso, nogales y otros huéspedes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, curcubitáceas y otros huéspedes; *Phoma* spp. en aceite de colza, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Aspergillus* spp. y *Aureobasidium* spp. en trigo, madera y otros huéspedes; *Ascochyta* spp. en guisantes, trigo, cebada y otros huéspedes; *Stemphylium* spp. (*Pleospora* spp.) en manzanas, peras, cebollas y otros huéspedes; enfermedades estivales (por ejemplo, podredumbre amarga (*Glomerella cingulata*), podredumbre negra o mancha foliar ojo de rana (*Botryosphaeria obtusa*), mancha del fruto de Brooks (*Mycosphaerella pomi*), roya de la manzana de sidra (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), mancha de hollín (*Gloeodespomigena*), mancha de mosca (*Schizothyrium pomi*) y podredumbre blanca (*Botryosphaeria dothidea*)) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; *Plasmopara halstedii* en girasol; otros mildius lanosos, tales como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulo ; *Peronosclerospora maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi* en maíz, sorgo y otros huéspedes, y *Pseudoperonospora cubensis* en curcubitáceas; *Pythium* spp. (incluyendo *Pythium ultimum*) en algodón, maíz, soja, remolacha, hortalizas, césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, y otras especies de *Phytophthora* en hortalizas, fresas, aguacates, pimiento, plantas decorativas, tabaco, coco, 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 varios huéspedes, tales como trigo y cebada, cacahuets, hortalizas, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuets, patatas, aceite de colza y otros huéspedes; *Sclerotium* spp. on en césped, cacahuets y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en una serie de huéspedes, incluidos césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en plátanos, cacahuets, cítricos, nueces pacanas, papaya y otros huéspedes; *Diaporthe* spp. en cítricos, soja, melón, peras, altramuces y otros huéspedes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, aceitunas, nueces pacanas, rosas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en una serie de huéspedes, incluidos lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. en aceite de colza y otros huéspedes; *Oncobasidium theobromae* en cacao que produce acronecrosis vascular rayada; *Fusarium* spp. incluido *Fusarium culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani* y *F. oxysporum* en trigo, cebada, centeno, avena, maíz, algodón, soya, remolacha y otros huéspedes, *Typhula* spp., *Microdochium nivale*,
- 60 Más preferentemente se controlan los patógenos siguientes: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo, y otras especies de *Pyricularia* en otros huéspedes; *Erysiphe cichoracearum* en curcubitáceas (por ejemplo, melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (mildiu pulverulento) en la cebada, trigo, centeno y césped, y otros mildius pulverulentos sobre varios huéspedes, tales como *Sphaerotheca macularis* en lúpulos, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en curcubitáceas (por ejemplo, pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjenas 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 herpfrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo, trigo, cebada, centeno), césped y otros huéspedes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en cacahuetes y otras especies de *Cercospora* en otros huéspedes, por ejemplo remolacha, plátanos, soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, fresas, hortalizas, vides y otros huéspedes, y otras especies de *Botrytis* en otros huéspedes; *Alternaria* spp. en hortalizas (por ejemplo, zanahorias), aceite de colza, manzanas, tomates, patatas, cereales (por ejemplo, trigo) y otros huéspedes; *Venturia* spp. (incluyendo *Venturia inaequalis* (costra)) en manzanas, peras, frutos de hueso, nogales y otros huéspedes; *Cladosporium* spp. en una serie de huéspedes, incluidos cereales (por ejemplo, trigo) y tomates; *Monilinia* spp. frutos de hueso, nogales y otros huéspedes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, curcubitáceas y otros huéspedes; *Phoma* spp. en aceite de colza, césped, arroz, patatas, trigo y otros huéspedes; *Plasmopara viticola* en vides; *Plasmopara halstedii* en girasol; otros mildius lanosos, tales como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en soja, tabaco, cebollas y otros huéspedes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulo; *Peronosclerospora maydis*, *P. philippinensis* y *P. sorghi* en maíz, sorgo, y otros huéspedes, y *Pseudoperonospora cubensis* en curcubitáceas; *Pythium* spp. (incluyendo *Pythium ultimum*) en algodon, maíz, soja, remolacha, hortalizas, césped y otros huéspedes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates, y otras especies de *Phytophthora* en hortalizas, fresas, aguacates, pimiento, plantas decorativas, tabaco, coco, y otros huéspedes; *Aphanomyces* spp. en remolacha y otros huéspedes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz, trigo, algodon, soja, maíz, remolacha y césped, y otros huéspedes; *Rhizoctonia* spp. en varios huéspedes, tales como trigo y cebada, cacahuetes, hortalizas, algodon y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, cacahuetes, patatas, aceite de colza y otros huéspedes; *Sclerotium* spp. on en césped, cacahuetes y otros huéspedes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en una serie de huéspedes, incluidos césped, café y hortalizas; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en plátanos, cacahuetes, cítricos, nueces pacanas, papaya y otros huéspedes; *Diaporthe* spp. en cítricos, soja, melón, peras, altramuces y otros huéspedes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, aceitunas, nueces pacanas, rosas y otros huéspedes; *Verticillium* spp. en una serie de huéspedes, incluidos lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. en aceite de colza y otros huéspedes; *Oncobasidium theobromae* en cacao que produce acronecrosis vascular rayada; *Fusarium* spp. incluido *Fusarium culmorum*, *F. graminearum*, *F. langsethiae*, *F. moniliforme*, *F. proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. solani* y *F. oxysporum* en trigo, cebada, centeno, avena, maíz, algodon, soja, remolacha y otros huéspedes, *Typhula* spp., *Microdochium nivale*.

Un compuesto de fórmula (I) se puede mover en sentido acropetal, basipetal o localmente en el tejido vegetal para ser activo contra uno o más hongos. Además, un compuesto de fórmula (I) puede ser lo suficientemente volátil como para ser activo en la fase de vapor contra uno o más hongos en la planta.

Por tanto, la invención proporciona un procedimiento de combatir o controlar los hongos fitopatógenos que comprende aplicar una cantidad con eficacia fungicida de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a una planta, a una semilla de una planta, a la localización de la planta o semilla o en el suelo o cualquier otro medio de crecimiento vegetal, por ejemplo solución de nutrientes.

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

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

Con el fin de aplicar un compuesto de fórmula (I) a una planta, a una semilla de una planta, al lugar de la planta o semilla o al suelo o cualquier medio de crecimiento, normalmente se formula un compuesto de fórmula (I) en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula (I), un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un agente de superficie activa (SFA). Los SFA son sustancias químicas que pueden modificar las propiedades de una interfaz (p. ej., interfaces líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y, de este modo, produciendo cambios en otras propiedades (p. ej., dispersión, emulsificación y humidificación). Se prefiere que todas las composiciones (formulaciones tanto sólidas como líquidas) comprenden, en peso, del 0,0001 al 95 %, más preferentemente del 1 al 85 %, por ejemplo del 5 al 60 %, de un compuesto de fórmula (I). Generalmente, la composición se usa para el control de hongos, de modo tal que un compuesto de fórmula (I) se aplica a una tasa 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 en una cubierta de semilla, un compuesto de fórmula (I) se usa a una tasa 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 comprende una cantidad con eficacia fungicida de un compuesto de fórmula (I) y, por tanto, un vehículo o diluyente adecuado.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento de combatir y controlar hongos en un lugar, que comprende tratar los hongos, o el lugar de los hongos, con una cantidad con eficacia fungicida de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I). Las composiciones se pueden elegir a partir de una serie de tipos de formulación, incluidos polvos espolvoreables (PE), polvos solubles (PS), gránulos hidrosolubles (GH), gránulos dispersables en agua (GDA), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (CS), líquidos miscibles en aceite (AC), líquidos de volumen ultrabajo (UL), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (CS), aerosoles, formulaciones de neblina/humo, suspensiones en cápsulas (SC) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido en cualquier caso dependerá del fin concreto previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).

Los polvos espolvoreables (PE) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, creta, tierras de diatomeas, fosfatos cálcicos, carbonatos cálcico y magnésico, azufre, cal, harinas, talco y otros vehículos sólidos orgánicos o inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla hasta un polvo fino.

Se pueden preparar polvos solubles (PS) mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas hidrosolubles (tal como bicarbonato sódico, carbonato sódico o sulfato de magnesio) o una o más sales orgánicas hidrosolubles (tal como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes de dispersión o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersibilidad/solubilidad. Después, la mezcla se muele hasta un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos hidrosolubles (GS).

Los polvos humectables (PH) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes de dispersión 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 (GD).

Los gránulos (GR) se pueden formar granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en polvo o a partir de gránulos en blanco preformados absorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una solución del mismo en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como pómez, arcillas de atapulgita, tierras de fuller, kieselguhr, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o absorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y desecando en caso necesario. Agentes de uso habitual para ayudar a la absorción o a la adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adhesivos (tal como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). En los gránulos también se pueden incluir uno o más aditivos adicionales (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente de dispersión).

Los concentrados dispersables (CD) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en agua o en un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente de superficie activa (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o prevenir la cristalización en un tanque pulverizador).

Los concentrados emulsionables (CE) o las emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico (que opcionalmente contiene uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados en los CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tal como alquilbencenos o alquilnaftalenos, como ejemplos SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (tal como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (tal como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tal como N-metilpirrolidona o N-octil-pirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tal como dimetilamida de ácido graso C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto de CE puede emulsionarse de forma espontánea al añadirle agua para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación en pulverizador mediante un equipo adecuado. La preparación de una EW implica obtener un compuesto de fórmula (I) como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, se puede fundir a una temperatura razonable, normalmente inferior a 70 °C) o en solución (disolviendo en un disolvente adecuado) y, después, emulsionando el líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más SFA en cizalladura alta, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para usar en EW incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tal como clorobencenos), disolventes aromáticos (tal como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos adecuados que tienen una solubilidad baja en agua.

Se pueden preparar microemulsiones (ME) mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más SFA, para producir de forma espontánea una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (I) está presente inicialmente en el agua o en la mezcla de disolvente/SFA. Disolventes

- 5 adecuados para usar en las ME incluyen los descritos anteriormente en el presente documento para usar en CE o en EW. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (qué sistema está presente puede venir determinado por las mediciones de la conductividad) y puede ser adecuado para mezclar pesticidas hidrosolubles y solubles en agua en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, permaneciendo como una microemulsión o formando una emulsión de aceite en agua convencional.
- 10 Los concentraciones de suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas o partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula (I). Las CS se pueden preparar mediante molturación en bolas o perlas del compuesto sólido de fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes de dispersión, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. En la composición se pueden incluir uno o más agentes humectantes y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) se puede moler en seco y añadir al agua que contiene agentes descritos anteriormente en el presente documento, para producir el producto final deseado.
- 15 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 (p. ej., agua o un líquido miscible en agua tal como n-propanol) para proporcionar composiciones para usar en bombas pulverizadoras no presurizadas de accionamiento manual.
- 20 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 contiene el compuesto.
- 25 Las suspensiones en cápsula (SC) se pueden preparar de un modo similar a la preparación de formulaciones EW pero con una etapa de polimerización adicional, de modo que se obtenga una dispersión acuosa de gotas de aceite, en la que cada gota de aceite está encapsulada en una cubierta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente.
- La cubierta polimérica se puede producir mediante reacción de policondensación interfacial o mediante procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula (I) y se pueden usar para tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula (I) también se puede formular en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.
- 30 Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el funcionamiento biológico de la composición (por ejemplo, mejorando la humidificación, retención o distribución sobre las superficies; resistencia a la lluvia sobre superficies tratadas; o captación o movilidad de un compuesto de fórmula (I)). Dichos aditivos incluyen agentes de superficie activa, aditivos para pulverización basados en aceites, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes biopotenciadores (ingredientes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).
- 35 También se puede formular un compuesto de fórmula (I) para usar como tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, incluido un polvo para tratamiento de semillas secas (SS), un polvo hidrosoluble (SS) o un polvo dispersable en agua para tratamiento de suspensión (WS) o como una composición líquida, incluido un concentrado fluido (FS), una solución (LS) o una suspensión en cápsulas (SC). La preparación de las composiciones de DS, SS, WS, FS y LS es muy similar a la de, respectivamente, las composiciones PD, PS, WP, CS y CD descritas anteriormente. Las composiciones para tratar semillas pueden incluir un agente para ayudar a la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).
- 40 Agentes humectantes, agentes de dispersión y agentes emulsionantes pueden ser SDA del tipo catiónico, aniónico, anfotérico o no iónico.
- Los SFA adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolininas y sales de amina.
- 45 Entre los SFA aniónicos adecuados se 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, dodecilbencenosulfonato sódico, dodecilbencenosulfonato cálcico, butilnaftalenosulfonato y mezclas de diisopropil y triisopropilnaftalenosulfonatos sódicos), étersulfatos, alcohol étersulfatos (por ejemplo, laureth-3-sulfato), étercarboxilatos (por ejemplo, laureth-3-carboxilato sódico), ésteres de 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 alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinamatos, sulfonatos de parafina u olefina, tauratos y lignosulfonatos. SFA adecuados del tipo anfotérico incluyen betaínas, propionatos y glicinatos. SFA adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileno, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol, 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
- 55

(por ejemplo, ésteres de polietilenglicol de ácido graso); óxidos de amina (por ejemplo óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.

Agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona carboximetilcelulosa sódica) y arcillas expansivas (tales 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, formulado o sin formular, a cualquier parte de la planta, incluido el follaje, los tallos, las ramas o las raíces, a la semilla antes de plantar o a otros medios en los que las plantas están creciendo o se van a plantar (tal como el suelo que rodea a las raíces, el suelo generalmente, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónico), directamente o se puede rociar, espolvorear, aplicar mediante inmersión, aplicar como una formulación en crema o pasta, aplicar como vapor o aplicar mediante distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición empaquetada en una bolsa hidrosoluble) en suelo o en un ambiente acuoso.

10 Un compuesto de fórmula (I) también se puede inyectar en plantas o rociar sobre vegetación usando técnicas de pulverización electrodinámica u otros procedimientos de volumen bajo o aplicar mediante sistemas de irrigación terrestre o aérea.

15 Las composiciones para usar como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas) generalmente se suministran en forma de un concentrado que contiene una proporción elevada del ingrediente activo, añadiéndose el concentrado al agua antes de usar. Estas concentraciones, que pueden incluir CD, CS, CE, EW, ME, FS, PS, WP y SC, a menudo son necesarias para aguantar el almacenamiento durante periodos prolongados y, tras dicho almacenamiento, para poder añadir al agua para formar preparaciones acuosas que permanecen homogéneas durante un tiempo suficiente para que se puedan aplicar mediante equipos de pulverización convencional. Dichas preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo de 0,0001 a 10 %, en peso) en función de la finalidad para la que se vayan a usar.

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

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

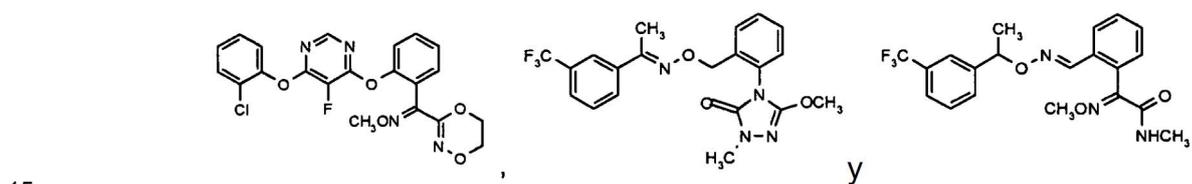
25 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros compuestos que tengan actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que tengan una actividad fungicida similar o complementaria o que posean actividad de regulación del crecimiento de plantas, herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.

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

30 El compuesto de fórmula (I) puede ser el único ingrediente activo de la composición o puede mezclarse con uno o más ingredientes activos adicionales, tal como un pesticida, fungicida, sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento de la planta cuando sea adecuado. Un ingrediente activo adicional puede: Proporcionar una composición que tenga un espectro de actividad más amplio o una mayor persistencia en un lugar; sinergizar 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 prevenir el desarrollo de resistencia a componentes individuales. El ingrediente activo adicional concreto dependerá de la utilidad prevista de la composición.

35 Ejemplos de otros 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), acibenzola-S-metilo, alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azafenidina, azoxistrobina, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb, biloxazol, bitertanol, blasticidina S, boscalid (nombre nuevo de nicobifen), bromuconazol, bupirimato, captafol, captan, carbendazim, carbendazim clorhidrato, carboxina, carpropamid, carvona, CGA41396, CGA41397, cinometionato, clorbenzotiazona, clortalonilo, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre tales como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, ftalato de cobre y mezcla Bordeaux, ciamidazosulfamida, ciazofamida (IKF-916), ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, debacarb, disulfuro de di-2-piridilo 1,1'-dióxido, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumentorim, O,O-diisopropil-S-bencilo tiofosfato, dimefluzol, dimetconazol, dimetirimol, dimethomorf, dimoxistrobina, diniconazol, dinocap, ditianon, dodecildimetil cloruro de amonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, ethirimol, (Z)-N-bencil-N([metil(metil-tioetilidenoaminooxi-carbonil)amino]tio)-P-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo (AC 382042), fencpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, flumorph, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furamet- pir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, iminocladina, iminocladina triacetato, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, carbamato de isopropanilbutilo, isoprotiolano,

5 kasugamicina, kresoximetilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronilo, metalaxilo, metalaxilo M, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominostrobin, metrafenona, MON65500 (N-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida), miclobutanilo, NTN0301, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotalisopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, orisastrobina, oxadixilo, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, óxido de fenazina, ácidos de fósforo ftálica, picoxistrobina, polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb clorhidrato, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofos, pirifenox, pirimetanilo, piroquilona, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifen, quintozeno, siltiofam (MON 65500), S-imazalilo, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato sódico, espiroxamina, estreptomycin, azufre, tebuconazol, teclotalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, 2-(tiociano-metil)benzotiazol, tiofanato-metilo, thiram, tiadinilo, timibenconazol, tolclfosmetilo, tolilfluanid, triadimefon, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorph, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, XRD-563, zineb, ziram, zoxamida y los compuestos de la fórmulas:



Los compuestos offormula (I) se pueden mezclar con suelo, turba u otros medios de enraizamiento para la protección de plantas contra enfermedades fúngicas transmitidas por semillas, transmitidas por el suelo o foliares.

20 Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas químicamente diferentes, de modo no se prestan 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 un líquido insoluble en agua, puede, de todas formar, ser posible dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua mediante dispersión del ingrediente activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de una CS) pero dispersando el ingrediente activo líquido como una emulsión (usando una preparación análoga a la de una EW).

25 La composición resultante es una formulación de suspoemulsión (SE).

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

- | | |
|------------------------------|-----------------------------------|
| ml = mililitros | DMF = dimetilformamida |
| g = gramos | RMN= Resonancia magnética nuclear |
| ppm = partes por millón | HPLC = cromatografía |
| M ⁺ = ion en masa | dealto rendimiento |
| s = singlete | c= cuartete |
| d = doblete | m = multiplete |
| s a = singlete ancho | ppm = partes por millón |
| t = triplete | |

Ejemplo 1

30 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)- 2-metilsulfanil-acetamida

Estadio 1: Preparación de ácido (3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético de acuerdo con el Esquema 3, ec.1. 1.

35 Etapa 1: Éster metílico de ácido (3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-metilfulfanilacético. 3-Bromo-quinolin-6-ol (17,47 g) (preparación como se ha descrito en LiebigsAnn Chem., 1966, 98-106), se disolvió en DMF seco (150 ml). Se añadieron éster metílico de ácido cloro-metilsulfanilacético (18,07 g) y carbonato potásico seco (43,12 g) a

temperatura ambiente (TA). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas, tiempo tras el cual la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en hidrogeno carbonato sódico saturado (200 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 7:3) para proporcionar éster metílico de ácido (3- bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (24 g) en forma de un sólido amarillento.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,23 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,50 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 5,72 (1H, s); 3,88 (3H, s); 2,24 (3H, s)

Etapa 2: Preparación de ácido (3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanilacético. A una solución de éster metílico de ácido (3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanilacético (20 g) de la Etapa 1, Estado 1 anterior en etanol (150 ml) a TA. Se añadió una solución de hidróxido sódico 2M en agua (35,06 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) y se acidificó con una solución 2M de ácido clorhídrico en agua (35,06 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar ácido (3- bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (18,79 g) en forma de un sólido amarillento. RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 13,50 (1H, s a); 8,83 (1H, d); 8,59 (1H, d); 7,99 (1H, d); 7,57 (1H, dd); 7,50 (1H, d); 6,09 (1H, s); 2,17 (3H, s).

Estadio 2: Preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida de acuerdo con el Esquema 7.

Etapa 1: Preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida.

El ácido (3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (23 g) del Ejemplo 1, Estado 1 anterior, 2-amino-2-metil-1-propanol (8,06 ml), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) (11,44 g), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC) (16,12 g) y trietilamina (14,63 ml) en DMF seco (175 ml) se agitaron a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en 200 ml de NaHCO_3 saturado.

Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 7:13) para proporcionar 2-(3- bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida (16,94 g) como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,57 (1H, d); 7,99 (1H, d); 7,58 (1H, dd); 7,52 (1H, s); 7,44 (1H, d); 5,94 (1H, s); 4,99 (1H, t); 3,48-3,37 (2H, m); 2,15 (3H, s); 1,28 (3H, s); 1,26 (3H, s).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-2-metilsulfanil-acetamida.

La 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida (0,2 g) del Estadio 2, Etapa 1 anterior, en diclorometano (15 ml) se trató con periyodinano de Dess-Martin (0,42 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a TA durante 30 minutos, tiempo tras el cual se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. Tras La separación, la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 1:1) para dar 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-2-metilsulfanil-acetamida (0,188 g) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,41 (1H,s); 8,83 (1H, d); 8,26 (1H, d); 8,08 (1H, d); 7,51 (1H, dd); 7,22 (1H, d); 5,69 (1H, s); 2,20 (3H, s); 1,53 (6H, s).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil- acetamida.

La 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-2-metilsulfanil-acetamida (0,1 g) del Estadio 2, Etapa 2 anterior, piridina (0,022 ml) y O-n-butyl-hidroxilamina clorhidrato (0,035 g) en metanol (5 ml) se agitaron a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en NaHCO_3 saturado (30 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 3:1) para dar 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil- acetamida (0,115 g) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,71 (1H, s); 7,45 (1H, dd); 7,39 (1H, s); 7,17 (1H, d); 5,64 (1H, s); 4,08 (2H, t); 2,19 (3H, s); 1,68-1,58 (8H, m); 1,45-1,36 (2H, m); 0,94 (3H, t).

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-amino-2-metil-propionaldehído O-metil-oxima de acuerdo con el Esquema 9.

Etapa 1: Preparación de 2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-isoindol-1,3-diona.

177,7 g de anhídrido ftálico y 91,9 g de 2-amino-2-metil-propan-(1)-ol se disolvieron en 750 ml de DMF y, tras la adición de una cantidad catalítica de p-tolueno ácido sulfónico agitado, la mezcla se agitó durante 3 horas a 145 °C.

Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con HCl 1N acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaOH 1N y 2 veces con H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 144,1 g de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,6 (6H, s); 3,52 (1H, t); 3,93 (2H, d); 7,20-7,23 (2H, m); 7,28-7,83 (2H, m)

Etapa 2: Preparación de 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metil propionaldehído.

11,9 g del complejo de trióxido de azufre-piridina disuelto en 75 ml de DMSO se añadió durante un periodo de 20 minutos a temperatura ambiente a una solución de 5,48 g de 2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-isoindol-1,3-diona de la Etapa 1 y 7,59 g de trietilamina en 780 ml de DMSO. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en hielo/agua y se extrajo 3 veces con éter metílico de *terc*-butilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y 2 veces con H₂O, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4,92 g de cristales (pf 80-82 °C), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,66 (6H, s); 7,72 - 7,88 (4H, m); 9,6 (1H, s)

Etapa 3: Preparación de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metil-propionaldehído O-metil-oxima

15 1,35 g de N-metil hidroxilamina. HCl y 1,33 g de acetato sódico se añadieron a una solución de 3,53 g 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metil-propionaldehído de la Etapa 2 en 35 ml de etanol y 10 ml de cloroformo y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Después de la eliminación de las sales mediante filtración, los disolventes se retiraron a presión reducida. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía (gel de sílice: hexano:acetato de etilo 4:1) dio 1,73 g del producto sólido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metil-propionaldehído O-metil-oxima.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,82 (6H, s); 3,88 (3H, s); 7,65-7,7,3 (5H, m)

Etapa 4: Preparación de 2-amino-2-metil-propionaldehído O-metil-oxima

Una mezcla de 1,72 g de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metil-propionaldehído O-metil-oxima de la Etapa 3 anterior e hidrato de hidrazina se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar la hidrazina ftálica y el líquido resultante se evaporó para dar 240 mg de aceite, que se usó en la siguiente etapa (Ejemplo xx) sin purificación adicional.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metil-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil) acetamida de acuerdo con la segunda etapa mostrada en el Esquema 3.

30 328 mg de ácido 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metilacético y 354 mg de trietilamina se disolvieron en 10 ml de acetonitrilo, seguido de la adición de 150 mg de HOBT y 353 mg de TBTU. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadieron 209 mg de 2-metil-propionaldehído O-metil-oxima bruta de la Etapa 4 anterior. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía HPLC dio 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metil-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil) acetamida.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,59 (1H, s a); 7,46 (1H, dd); 7,40 (1H, d);

Ejemplo 4

40 El ejemplo 4 proporciona datos de RMN caracterizadores y/o puntos de fusión para compuestos que están enumerados en parte en las Tablas citadas anteriormente y se han preparado usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-3, a menos que se especifique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, las señales de RMN de ¹H indicadas son las que caracterizan al diaestereoisómero mayoritario.

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-yodo-quinolin-6-ol (preparado como se describe en el documento WO 2006058700 A1) y éster metílico del ácido 2- cloro-butírico.

Compuesto n° 2: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxi-imino-1,1-dimetil-etil)-butiramida

45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,91 (1H, d); 8,41 (1H, d); 8,00 (1H, d); 7,43 (1H, dd); 7,30 (1H, s); 7,17 (1H, s a); 6,97 (1H, d); 4,58 (1H, t); 3,76 (3H, s); 2,09-1,98 (2H, m); 1,49 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,08 (3H, t).

Compuesto n° 3: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-butiramida

50 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,91 (1H, d); 8,40 (1H, d); 7,99 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,28 (1H, s); 7,26 (1H, s a); 6,97

(1H, d); 4,57 (1H, t); 4,05-3,93 (2H, m); 2,10-1,98 (2H, m); 1,50 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,17 (3H, t); 1,08 (3H, t)

Compuesto n° 4: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-butiramida

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,91 (1H, d); 8,41 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,42 (1H, dd); 7,34 (1H, s); 7,20 (1H, s a); 6,97 (1H, d); 5,93 - 5,84 (1H, m); 5,24 (1H, dd); 5,17 (1H, dd); 4,57 (1H, t); 4,44 (2H, d); 2,10-1,97 (2H, m); 1,50 (3H, s); 1,45 (3H, s); 1,07 (3H, t).

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-yodo-8-metilquinolin-6-ol (preparado como se describe en el documento WO 2006058700 A1) y éster metílico del ácido 2- cloro-butírico.

Compuesto n° 5: 2-(3-Yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetiletil)-butiramida

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,91 (1H, d); 8,36 (1H, d); 7,31 (1H, s); 7,29 (1H, d); 7,15 (1H, s br); 6,80 (1H, d); 4,56 (1H, t); 3,77 (3H, s); 2,74 (3H, s); 2,08-1,96 (2H, m); 1,49 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,07 (3H, t).

Compuesto n° 6: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-butiramida.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,91 (1H, d); 8,36 (1H, s); 7,29 (1H, d); 7,29 (1H, s); 7,24 (1H, s a); 6,80 (1H, d); 4,55 (1H, t); 4,04-3,96 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,09-1,96 (2H, m); 1,49 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,18 (3H, t); 1,07 (3H, t).

15 Compuesto n° 7: N-(2-aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-butiramida.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,91 (1H, d); 8,36 (1H, d); 7,35 (1H, s); 7,28 (1H, d); 7,19 (1H, s a); 6,80 (1H, d); 5,94-5,84 (1H, m); 5,24 (1H, dd); 5,16 (1H, dd); 4,55 (1H, t); 4,44 (2H, d); 2,74 (3H, s); 2,09-1,96 (2H, m); 1,50 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,06 (3H, t).

20 Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-bromo-quinolin-6-ol (preparación descrita en Liebigs Ann Chem., 1966, 98-106) y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanilacético.

Compuesto n° 8: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-fenoxiimino-etil)-2-metilsulfanil- acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,20 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,84 (1H, s); 7,58 (1H, s, a); 7,47 (1H, dd); 7,33-7,04 (6H, m); 5,68 (1H, s); 2,21 (3H, s); 1,69 (6H, s).

25 Compuesto n° 9: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-[2-(4-cloro-benciloxiimino)-1,1-dimetil-etil]-2-metil- sulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,83 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,52 (1H, s a); 7,49 (1H, s); 7,36-7,26 (6H, m); 7,15 (1H, d); 5,61 (1H, s); 5,05 (2H, s); 2,15 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Compuesto n° 10: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-[1,1-dimetil-2-(2,4,5-tricloro-benciloxiimino)-etil]-2- metilsulfanil-acetamida

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,59 (1H, s); 7,49 (2H, d); 7,43 (1H, s br); 7,36 (1H, dd); 7,16 (1H, d); 5,62 (1H, s); 5,13 (2H, s); 2,16 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 11: Éster etílico de ácido 2-[2-[2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetilamino]-2-metil-prop-(E o Z)-ilidenoaminoxi]-2-metil-propiónico

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,28 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,70 (1H, s br); 7,52 (1H, dd); 7,45 (1H, s); 7,22 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,22-4,13 (2H, m); 2,13 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,59 (3H, s); 1,55 (3H, s); 1,52 (3H, s); 1,21 (3H, t).

Compuesto n° 12: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-terc-butoxiimino-1,1-dimetiletil)-2-metilsulfanil- acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,89 (1H, s a); 7,44 (1H, dd); 7,31 (1H, s); 7,18 (1H, d); 5,65 (1H, s); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,53 (3H, s); 1,30 (9H, s).

Compuesto n° 13: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil- acetamida

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,64 (1H, s br); 7,44 (1H, dd); 7,44 (1H, s); 7,18 (1H, d); 6,04-5,94 (1H, m); 5,64 (1H, s); 5,35-5,23 (2H, m); 4,57 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Compuesto n° 14: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil- acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,24 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,71 (1H, s a); 7,45 (1H, dd); 7,39 (1H, s); 7,17 (1H, d); 5,64 (1H, s); 4,08 (2H, t); 2,19 (3H, s); 1,68-1,58 (8H, m); 1,45-1,36 (2H, m); 0,94 (3H, t).

45 Compuesto n° 15: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,59 (1H, s a); 7,46 (1H, dd); 7,40 (1H, d); 7,18 (1H, d); 5,64 (1H, s); 3,88 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,60(3H, s).

Compuesto n° 16: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil- acetamida

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,69 (1H, s br), 7,45 (1H, dd); 7,39 (1H, s); 7,18 (1H, d); 5,65 (1H, s); 4,10 (2H, c); 2,2 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,28 (3H, t).

Compuesto n° 17: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-prop-2-iniloxiimino-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,59 (1H, s a); 7,49 (1H, s); 7,48 (1H, dd); 7,20 (1H, d); 5,64 (1H, s); 4,66 (2H, s); 2,47 (1H, t); 2,19 (3H, s); 1,62 (3H, s); 1,60(3H, s).

Compuesto n° 18: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-iso-butoxiimino-1,1-dimetiletil)-2-metilsulfanil- acetamida

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,69 (1H, s a); 7,45 (1H, dd); 7,41 (1H, s); 7,18 (1H, d); 5,64 (1H, s); 3,83 (2H, d); 2,19 (3H, s); 2,05-1,93 (1H, m); 1,59 (3H, s); 1,58 (3H, s); 0,95 (6H, dd).

Compuesto n° 19: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,92 (1H, d); 7,55 (1H, s br); 7,52 (1H, s); 7,43 (1H, dd); 7,18 (1H, d); 5,62 (1H, s); 2,18 (3H, s); 1,63 (3H, s); 1,60 (3H, s).

15 Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-bromo-8-metil-quinolin-6-ol (preparado como se ha descrito en el documento WO 2006058700 A1) y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanil-acético.

Compuesto n° 20: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-[1,1-dimetil-2-(2,4,5-tricloro-benciloxiimino)-etil]-2-metilsulfanil-acetamida

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,61 (1H, s); 7,48 (2H, d); 7,38 (1H, s a); 7,27 (1H, d); 6,99 (1H, d); 5,61 (1H, s); 5,11 (2H, s); 2,76 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 21: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-[2-(4-cloro-benciloxiimino)-1,1-dimetil-etil]-2-metilsulfanil-acetamida

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,49 (1H, s); 7,46 (1H, s a); 7,31-7,26 (6H, m); 7,00 (1H, d); 5,60 (1H, s); 5,04 (2H, s); 2,77 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,59 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Compuesto n° 22: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-terc-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,93 (1H, s a); 7,33 (1H, d); 7,33 (1H, s); 7,00 (1H, d); 5,64 (1H, s); 2,75 (3H, s); 2,18 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,56 (3H, s); 1,31 (9H, s).

Compuesto n° 23: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-fenoxiimino-etil)-2-metil- sulfanil-acetamida

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,84 (1H, s); 7,62 (1H, s a); 7,34 - 7,30 (3H, m); 7,17 - 7,01 (4H, m); 5,66 (1H, s); 2,75 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,69 (6H, s).

Compuesto n° 24: Éster etílico del ácido 2-[2-(2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetilamino)-2-metil-prop-(E)-ilidenoaminoxil]-2-metil-propiónico

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,23 (1H, d); 7,74 (1H, s a); 7,41 (1H, s); 7,40 (1H, d); 7,01 (1H, d); 5,63 (1H,s); 4,25-4,08 (2H, m); 2,80 (3H, s); 2,12 (3H, s); 1,62 (3H, s); 1,59 (3H, s); 1,55 (3H, s); 1,53 (3H, s)1,21 (3H, t)..

Compuesto n° 25: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-isobutoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metil- sulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,70 (1H, s br); 7,41 (1H, s); 7,30 (1H, d); 7,01 (1H, d); 5,63 (1H, s); 8,83 (2H, d); 2,74 (3H, s); 2,17 (3H, s); 2,05-1,95 (1H, m); 1,58 (3H, s); 1,57 (3H, s); 0,94 (6H, dd).

Compuesto n° 26: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metil- sulfanil-acetamida

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,58 (1H, s a); 7,41 (1H, s); 7,02 (1H, d); 5,63 (1H, s); 3,88 (3H, s); 2,77 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 27: 2-(3-bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,67 (1H, s a); 7,40 (1H, s); 7,31 (1H, d); 7,01 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,14 (2H, c); 2,74 (3H, s); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,26 (3H, t)..

45 Compuesto n° 28: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,21 (1H, d); 7,63 (1H, s a); 7,45 (1H, s); 7,31 (1H, d); 7,01 (1H, d); 6,05- 5,95 (1H, m); 5,62 (1H, s); 5,35- 5,23 (2H, m); 4,58-4,56 (2H, m); 2,77 (3H, s); 2,19 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 29: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(1,1-dimetil-2-prop-2-iniloxiimino-etil)-2- metilsulfanil-acetamida

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,58 (1H, s a); 7,50 (1H, s); 7,36 (1H, d); 7,02 (1H, d); 5,62 (1H, s); 4,67 (2H, s); 2,77 (3H, s); 2,47 (1H, t); 2,20 (3H, s); 1,62(3H, s); 1,60 (3H, s).

Compuesto n° 30: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,69 (1H, s br); 7,39 (1H, s); 7,31 (1H, d); 7,01 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,07 (2H, t); 2,72 (3H, s); 2,19 (3H, s); 1,70-1,55 (8H, m); 1,45 (2H, m); 0,96 (3H, t).

- 10 Compuesto n° 31: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metil- sulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,65 (1H, s); 7,52 (1H, s); 7,51 (1H, s); 7,29 (1H, d); 7,02 (1H, d); 5,62 (1H, s); 2,75 (3H, s); 2,18 (3H, s); 1,62 (3H, s); 1,60 (3H, s).

Compuesto n° 32: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E)-metoxiimino]-1,1-dimetil-propil}-2- metilsulfanil-acetamida

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,33 (1H, s br); 8,20 (1H, d); 7,33 (1H, d); 7,01 (1H, d); 5,62 (1H, s); 3,92 (3H, s); 2,77 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,85 (3H, s); 1,62 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3,8-dibromo-quinolin-6-ol (preparado como se describe en el documento WO 2004047538 A1) y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanilacético.

- 20 Compuesto n° 33: 2-(3,8-Dibromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-etoxiimino-1,1-dimetiletil)-2-metilsulfanil- acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,28 (1H, d); 7,83 (1H, d); 7,68 (1H, s br); 7,39 (1Hs); 7,17 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,15 (2H, c); 2,19 (3H, s); 1,59 (3H, s); 1,56 (3H, s); 1,30 (3H, t).

Compuesto n° 34: 2-(3,8-Dibromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetiletil)-2-metilsulfanil-acetamida

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,28 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,59 (1H, s br); 7,40 (1H, s); 7,17 (1H, d); 5,63 (1H, s); 3,90 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,58 (6H, s).

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-bromo-8-cloro-quinolin-6-ol (preparado como se ha descrito en el documento WO 2004108663 A1) y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanil-acético.

Compuesto n° 35: 2-(3-Bromo-8-cloro-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metil- sulfanil-acetamida

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,28 (1H, d); 8,63 (1H, d); 8,59 (1H, s br); 7,40 (1H, s); 7,13 (1H, d); 5,63 (1H, s); 3,90 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Compuesto n° 36: 2-(3-Bromo-8-cloro-quinolin-6-iloxi)-N-(2-etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,27 (1H, d); 7,68 (1H, s br); 7,56 (1H, d); 7,39 (1H, s); 7,17 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,17 (2H, c); 2,20 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,30 (3H, t).

- 35 Las siguientes oximas derivadas de quinolin-6-ol de fórmula general (1) se prepararon a partir de 3-bromo- quinolin-6-ol, 3-yodo-quinolin-6-ol o éster metílico del ácido 3-etinil quinolin-6-ol y cloro-metilsulfanil-acético o directamente a partir de 2-(3-bromo o yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida, como se ilustra a continuación en el Ejemplo 5:

Ejemplo 5

- 40 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil- etil)-2-metilsulfanil-acetamida partiendo de éster metílico de ácido (3-bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético.

Etapa 1: Éster metílico del ácido metilsulfanil-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-iloxi)-acético:

- 45 Éster metílico de ácido (3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-metilfulfanilacético (9,5 g), bis(paladio (II) trifenilfosfina) dicloruro (877 mg), yoduro de cobre (200 mg) y diisopropilamina (17,5 ml) se disolvieron en THF (150 ml) y se desoxigenaron con nitrógeno. Gota a gota se añadió trimetilsililacetileno (7,1 ml) durante 10 minutos.

5 La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó a dicha temperatura durante 36 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 2x200 ml de NaCl sat. ac. La capa acuosa se extrajo con 2x500 ml de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 4:1) para proporcionar éster metílico de ácido metilsulfanil-(3-trimetilsilaniletinilo-quinolin-6-iloxi)-acético (7,6 g) en forma de un aceite amarillento.

RMN de ^1H (CDCl_3) 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)

Etapa 2: Ácido (3-etinil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético

10 A una solución de éster metílico de ácido (metilsulfanil-(3-trimetilsilaniletinilo-quinolin-6-iloxi)-acético (5 g) de la Etapa 1, en etanol (50 ml), se añadió una solución de hidróxido sódico 2M en agua (9,74 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) y se acidificó con una solución 2M de ácido clorhídrico en agua (9,74 ml). El precipitado se filtró y se lavó con agua para dar ácido (3-etinilo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (3,53 g) en forma de un sólido amarillento.

15 RMN de ^1H (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)

Etapa 3: Amidación de Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida partiendo de la Etapa 2 anterior con -metil-propionaldehído O-metil-oxima del Ejemplo 2, Etapa 4, usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3 proporcionado.

20 Compuesto n° 38: 2-(3-etinilo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetiletil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,86 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,59 (1H, s br); 7,47 (1H, dd); 7,41 (1H, s); 7,23 (1H, d); 5,65 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,29 (1H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

25 Como alternativa, el compuesto n° (2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida) se puede preparar mediante desililación del Compuesto n° 37 N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-2-(3-trimetilsilaniletinilo-quinolin-6-iloxi)-acetamida: RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,17 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,60 (1H, s br); 7,45 (1H, dd); 7,41 (1H, s); 7,21 (1H, d); 5,64 (1H, s); 3,88 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s); 0,30 (9H, s) tras el tratamiento con K_2CO_3 en metanol durante 1 h. La dilución de la mezcla de reacción con acetato de etilo, lavado con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, extracción de la capa acuosa tres veces con acetato de etilo, combinación de las capas orgánicas, secado sobre sulfato sódico, filtración y evaporación al vacío y purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto n° 38. El Compuesto 37 se puede preparar directamente a partir de 2-(3-bromoquinolinil-6-oxi)-2-metil-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil) acetamida del Ejemplo 3, como se describe en el Ejemplo 5, Etapa 1.

30 Además, en compuesto n° 38 (2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida) se puede preparar partiendo de 3-trimetilsilaniletinilo-quinolin-6-ol [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOSi}$, m/z 241] (preparado a partir de 3-bromo-quinolin-6-ol y trimetilsililacetileno como se describe en el Ejemplo 5, Etapa 1) y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanil-acético usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2.

35 Como alternativa, el compuesto n° 38 (2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida) se puede preparar partiendo de 3-etinil-quinolin-6-ol [$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NOSi}$, m/z 169] (preparado a partir de 3-bromo-quinolin-6-ol y trimetilsililacetileno como se describe en el Ejemplo 5, Etapas 1 y 2) y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanil-acético usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2.

Ejemplo 6

45 El ejemplo 6 proporciona datos de RMN caracterizadores y/o puntos de fusión para compuestos adicionales que están enumerados en parte en las Tablas citadas anteriormente y se han preparado usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-3, a menos que se especifique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, las señales de RMN de ^1H indicadas son las que caracterizan al diaestereoisómero mayoritario.

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-yodo-8-metil-quinolin-6-ol:

Compuesto n° 39: N-(3-Butoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanilacetamida

50 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, s); 8,44 (1H, s); 7,40 (1H, t, isómero A); 7,32 (1H, s); 6,98 (1H, s); 6,75 (1H, s, isómero B)(-NH); 6,72 (1H, t, isómero B); 6,65 (1H, s, isómero A)(-NH); 5,59 (1H, s, isómero A); 5,55 (1H, s, isómero B); 4,11 (2H, t, isómero B); 4,02 (2H, t, isómero A); 2,83 (2H, t, isómero B); 2,78 (3H, s); 2,65 (2H, d, isómero A); 2,21 (3H, s, isómero B); 2,19 (3H, s, isómero A); 1,73-1,56 (2H, m); 1,47 (6H, s); 1,51-1,30 (2H, m); 0,98-0,85 (3H, m).

Compuesto nº 40: N-(3-Aliloxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,94 (1H, s); 8,40 (1H, s); 7,42 (1H, t, isómero A); 7,29 (1H, s); 6,76 (1H, t, isómero B);

5 6,72 (1H, s, isómero B)(-NH); 6,60 (1H, s, isómero A); 6,04-5,88 (1H, m); 5,58 (1H, s, isómero A); 5,54 (1H, s, isómero B); 5,32-5,17 (2H, m); 4,60 (2H, sd, isómero B); 4,50 (2H, s, isómero A); 2,91-2,78 (2H, m); 2,76 (3H, s); 2,67 (2H, d, isómero A); 2,20 (3H, s); 1,47 (3H, s, isómero B); 1,45 (3H, s, isómero A).

Compuesto nº 41: N-(3-Hidroxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanilacetamida

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,99 (1H, s); 8,47 (1H, s); 7,45 (1H, t, isómero A); 7,35 (1H, s); 6,99 (1H, s); 6,96 (1H, s, isómero B)(-NH); 6,84 (1H, t, isómero B); 6,59 (1H, s, isómero A)(-NH); 5,59 (1H, s, isómero A); 5,57 (1H, s, isómero B); 2,87 (2H, t, isómero B); 2,80 (3H, s); 2,70 (2H, d, isómero A); 2,20 (3H, s); 1,53 (6H, s, isómero A); 1,51 (6H, s, isómero B).

Compuesto nº 42: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,94 (1H, d); 8,42 (1H, d); 7,64 (1H, s br); 7,40 (1H, s); 7,31 (1H, d); 6,97 (1H, d); 5,61 (1H, s); 4,13 (2H, c); 2,75 (3H, s); 2,17 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s); 1,28(3H, t).

Compuesto nº 43: N-(3-terc-Butoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metil-sulfanil-acetamida

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, s); 8,41 (1H, s); 7,38 (1H, t, isómero A); 7,30 (1H, s); 6,97 (1H, s); 6,70 (1H, t, isómero B); 6,59 (1H, s)(-NH); 5,57 (1H, s, isómero A); 5,52 (1H, s, isómero B); 2,88-2,79 (2H, m, isómero B); 2,77 (3H, s); 2,70-2,59 (2H, m, isómero A); 2,21 (3H, s, isómero B); 2,17 (3H, s, isómero A); 1,47(6H,s); 1,29 (9H, s, isómero B); 1,25 (9H, s, isómero A). p.f. = 130-131 °C.

Compuesto nº 44: 2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,94 (1H, d); 8,42 (1H, d); 7,55 (1H, s br); 7,41 (1H, s); 7,32 (1H, d); 6,98 (1H, d); 5,61 (1H, s); 3,88 (3H, s); 2,76 (3H, s); 2,18 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Compuesto nº 45: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,42 (1H, d); 7,60 (1H, s br); 7,46 (1H, s); 7,31 (1H, d); 6,97 (1H, d); 6,04-5,94 (1H, m); 5,61 (1H, s); 5,33 (1H, dd); 5,23 (1H, dd); 4,57 (2H, d); 2,76 (3H, s); 2,17(3H, s); 1,62 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 1, Estadios 1 y 2 partiendo de 3-yodo-8-metil-quinolin-6-ol y éster metílico del ácido cloro-metilsulfanil-acético:

Compuesto nº 46: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-acetamida

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, s); 8,47 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,45 (1H, dd); 7,37 (1H, t, isómero A); 7,15 (1H, s); 6,83 (1H, s, isómero)(-NH); 6,74 (1H, t, isómero); 6,60 (1H, s, isómero A)(-NH); 5,58 (1H, s, isómero); 5,54 (1H, s, isómero B); 3,89 (3H, s, isómero B); 3,80 (3H, s, isómero); 2,85-2,68 (2H, m, isómero B); 2,65 (2H, d, isómero A); 2,20 (3H, s, isómero); 2,19 (3H, s, isómero A); 1,43 (6H, s). p.f. = 117-118 °C.

Compuesto nº 47: N-(3-Benciloxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

40 RMN de ^1H (DMSO) δ ppm: 8,96 (1H, s); 8,41 (1H, dd); 7,48 (1H, t, isómero A); 7,40-7,26 (6H, m); 6,96 (1H, dd); 6,68 (1H, t, isómero B); 6,70 (1H, s, isómero B)(-NH); 6,60 (1H, s, isómero A)(-NH); 5,57 (1H, s, isómero A); 5,52 (1H, s, isómero B); 5,15 (2H, s, isómero B); 5,08 (2H, s, isómero A); 2,97-2,81 (2H, m, isómero B); 2,75 (3H, s); 2,68 (2H, d, isómero A); 2,19 (3H, s); 1,47 (3H, s, isómero B); 1,44 (3H, s, isómero A).

Compuesto nº 48: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxiimino-1-metil-propil)-2-metilsulfanil-acetamida

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, s); 8,43 (1H, s); 7,40 (1H, t, isómero B); 7,31 (1H, s); 6,95 (1H, s); 6,75 (1H, t)(-NH); 6,68 (1H, t, isómero A); 5,66 (1H, s, isómero B); 5,62 (1H, s, isómero A); 4,36-4,24 (1H, m); 3,84 (3H, d, isómero B); 3,76 (3H, d, isómero A); 2,76 (3H, s); 2,51-2,34 (2H, m); 2,18 (3H, s, isómero A); 2,2,15 (3H, s, isómero B); 1,31 (3H, s, isómero A); 1,26 (3H, s, isómero B).

Compuesto nº 49: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-{3-[(E y Z)-metoxi-imino]-1,1-dimetil-butil}-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (DMSO) δ ppm: 8,80 (1H,s); 8,24 (1H, s); 8,03 (1H, d); 7,77 (1H, s, isómero B)(-NH); 7,48 (1H, dd); 7,35 (1H, s, isómero A)(-NH); 7,18 (1H, sd); 5,58 (1H, s, isómero A); 5,49 (1H, s, isómero B); 3,87 (3H, s, isómero B); 3,82 (3H, s, isómero A); 2,52-2,42 (2H, m); 2,21 (3H, s, isómero B); 2,18 (3H, s, isómero A); 1,94 (3H, s, isómero B); 1,88 (3H, s, isómero A); 1,49 (6H, s, isómero B); 1,47 (6H, s, isómero A).

Compuesto n° 50: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxi-imino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,47 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,59 (1H, s a); 7,46 (1H, dd); 7,40 (1H, s); 7,15 (1H, d); 5,64 (1H, s); 3,88 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 51: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,94 (1H, d); 8,46 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,66 (1H, s a); 7,44 (1H, dd); 7,39 (1H, s); 7,14 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,12 (2H, c); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,28 (3H, t).

Compuesto n° 52: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,47 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,45 (1H, s); 7,45 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 6,03-5,94 (1H, m); 5,63 (1H, s); 5,32 (1H, dd); 5,24 (1H, dd); 4,57 (2H, d); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Ejemplo 7

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-metoxiimino-1-metiletil)-2-metilsulfanil acetamida (Compuesto n° 53) de acuerdo con el Esquema 15.

15 Estadio 1: Preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-2-metilsulfanil acetamida de acuerdo con la segunda etapa mostrada en el esquema 15. 0,86 ml de trietilamina, 0,672 g de 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol y 0,946 g de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. HCl se añadieron a TA a una suspensión de 1,35 g de ácido (3-bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético en 11 ml de DMF seco. A esta suspensión se añadieron, gota a gota, 0,494 g de 2-amino-3-hidroxi-2-metil-propionitrilo disuelto en 2 ml de DMF seco. La mezcla de reacción se agitó 16 horas a TA y, después, se vertió en una mezcla de acetato de etilo y salmuera. Las dos 20 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 salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Tras la filtración y la concentración a presión reducida se aislaron 1,886 g de una mezcla bruta en forma de un aceite de color naranja oscuro. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 1,103 g de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metilsulfanil acetamida en mezcla con éster 2-[2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetilamino]-2-ciano-2-metil-etílico de ácido 3-(3-bromo-quinolin-6-il)-2-metilsulfanil-propiónico resultante del procedimiento de homo acoplamiento. Esta mezcla se disolvió en 19 ml de THF y se trató con 2 ml de una solución de NaOH (1 N) a 0 °C durante 1 hora. La mezcla en bruto se extrajo (pH=11) tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera y, después, se secaron sobre sulfato sódico. Tras la filtración y concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante 25 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 0,669 g de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-hidroxi-1-metiletil)-2-metilsulfanil-acetamida como un sólido amorfo amarillento.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, m); 8,24 (1H, d); 8,03 (1H, dd); 7,46 (1H, dm); [{7,22 (s br), 7,17 (s br) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,22 (1H, m); [{5,74 (s), 5,71 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 4,08-3,82 (2H, m); 3,40 (1H, s a); 2,21 (3H, s); [{1,80 (s), 1,78 (s) 3H}, isómero A e isómero B].

35 Estadio 2: Preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-1-metil-2-oxo-etil)-2-metilsulfanil acetamida de acuerdo con la cuarta etapa mostrada en el Esquema 15. 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metilsulfanil acetamida (0,660 g) del Estadio 1 anterior en diclorometano (25 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (0,819 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y media. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 40 TA durante 30 minutos, tiempo tras el cual se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. Después de la separación de la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir 0,397 g de 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-1-metil-2-oxo-etil)-2-metilsulfanil-acetamida como un producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: [{9,51(s), 9,49 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 8,87 (1H, d); 8,28 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,48 (1H, dd); [{7,44 (s br), 7,39 (s br) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,21 (1H, d); 5,81 (1H, s); 2,21 (3H, s); [{1,89 (s), 1,87 (s) 3H}, isómero A e isómero B].

Estadio 3: Preparación de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-metoxiimino-1-metiletil)-2-metilsulfanil acetamida (Compuesto n° 53) de acuerdo con la quinta etapa mostrada en el Esquema 15.

50 La 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-1-metil-2-oxo-etil)-2-metilsulfanil-acetamida (0,430 g) obtenida como se describe en el Estadio 2 anterior, piridina (0,178 ml) y O-metil-hidroxilamina clorhidrato (0,185 g) en metanol seco (10 ml) se agitaron a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre NaHCO_3 saturado (50 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se coevaporó con tolueno y, después, se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:1 a 55 1:2) para dar 0,245 g de 2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-metilsulfanil acetamida

(Compuesto nº 53) en forma de un sólido de color blanco (p.f.: 138-145 °C).

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 1 a 3 partiendo de los correspondientes ácidos quinolin-6-iloxi-metilsulfanil-acético y 2-amino-3-hidroxi-2-metil-propionitrilo.

5 Compuesto nº 54: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida: p.f. 156-159 °C

Compuesto nº 55: N-(1-Ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida: p.f. 166-168 °C

10 Compuesto nº 56: N-(1-Ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-(3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida: p.f. 172-174 °C

Compuesto nº 57: N-(1-Ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida: p.f. 59-64 °C

Compuesto nº 58: N-(1-Ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-metilsulfanil-2-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-iloxi)-acetamida p.f. 69-75 °C

15 Compuesto nº 59: N-(1-Ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida: p.f. 58-65 °C

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 1 a 3 partiendo de los correspondientes ácidos quinolin-6-iloxi-butírico y 2-amino-3-hidroxi-2-metil-propionitrilo.

20 Compuesto nº 60: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(1-ciano-2-metoxiimino-1-metiletil)-butiramida: p.f. 152-155 °C

Compuesto nº 61: N-(1-Ciano-2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-butiramida: p.f. 146-148 °C

Ejemplo 8

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida (Compuesto nº 62) de acuerdo con los Esquemas 10 y 11.

25 Estadio 1: Preparación de 3-Metil-3-prop-2-iniloximetil-1-oxa-4-aza-espiro[4,5]decano Hidruro sódico (55% en dispersión en aceite) (0,636 g) se añadió en porciones a una solución de (3-metil-1-oxa-4-aza-espiro[4,5]dec-3-il)-metanol (2,0 g) en THF seco (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 50'. Gota a gota se añadió bromuro de propargilo (0,972 g) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas y media. Se añadieron hidruro sódico (55% en dispersión en aceite) (0,047 g) y bromuro de propargilo adicionales (0,081 ml) a 0 °C seguido del calentamiento de la mezcla de reacción at 40-45 °C durante 1 h y permitió alcanzar la finalización de la reacción.

30 La mezcla de reacción se trató con etano abs. (4 ml) y se diluyó con éter dietílico. El residuo insoluble resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 2,89 g del residuo bruto, que se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:1) para producir 2,33 g de 3-Metil-3-prop-2-iniloximetil-1-oxa-4-aza-espiro[4,5]decano como un líquido de color naranja.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 4,18 (2H, d); 3,82 (1H, d); 3,53 (1H, d); 3,43 (1H, d); 3,38 (1H, d); 2,42 (1H, t); 1,7-1,2 (10H, m); 1,25 (1H, s).

Estadio 2: Preparación de la sal clorhidrato de 2-amino-2-metil-3-prop-2-iniloxi-propan-1-ol.

3-Metil-3-prop-2-iniloximetil-1-oxa-4-aza-espiro[4,5]decano (1,83 g) en una solución acuosa de HCl (6N) (2,73 ml) se calentaron a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con éter etílico. Se separaron las dos capas. La capa acuosa se concentró a presión reducida y se coevaporó después con tolueno para producir sal clorhidrato de 2-amino-2-metil-3-prop-2-iniloxi-propan-1-ol (1,205 g) como un sólido de color beige, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

RMN de ¹H (DMSO) δ ppm: 8,02 (3H, s br); 5,47 (1H, s br); 4,21 (2H, s); 3,54-3,49 (5H, m); 1,15 (3H, s).

45 Estadio 3: Preparación de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida.

1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,717 g), O-(1H benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (1,692 g) y sal clorhidrato de 2-amino-2-metil-3-prop-2-iniloxi-propan-1-ol (0,947 g) se añadieron a temperatura ambiente a una solución de trietilamina (2,14 ml) y ácido (3-etinil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (1,20 g) en 43 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó 16 horas a TA y, después, se vertió en una mezcla de acetato de etilo y salmuera.

50 Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se

combinaron, se lavaron con hidrogenocarbonato sódico saturado (1X), con agua (1X), con salmuera (1X) y, después, se secaron sobre sulfato sódico. Tras la filtración y la concentración a presión reducida se aislaron 2,01 g de una mezcla bruta en forma de un aceite de color naranja oscuro. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar 1,22 g de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida en mezcla con éster 2-[2-(3-etinilo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetilamino]-2-metil-3-prop-2-iniloxi-propílico de ácido 3-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanilacético resultante del procedimiento de homo acoplamiento. Este residuo se disolvió en 24 ml de THF/H₂O (1/1) y se trató con 42 mg de LiOH monohidrato a temperatura ambiente durante 1 hora 45 minutos. La mezcla en bruto se extrajo (pH=11) tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua una vez y con salmuera una vez, y, después, se secaron sobre sulfato sódico. Tras filtración y concentración a presión reducida se obtuvo 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida bruta (0,944 g) en forma de un aceite amarillo y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,49 (1H, dd); 7,39 (1H, s br); 7,22 (1H, m); 5,68 (1H, s); 4,22-4,16 (2H, m); 3,90 (1H, s br); 3,81-3,60 (4H, m); 3,30 (1H, s); 2,45 (1H, dt); [{2,22 (s), 2,20 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,40 (s), 1,34 (s) 3H}, isómero A e isómero B].

Estadio 4: Preparación de 22-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-metil-2-oxo-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida.

La 2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxi-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida (1,0 g) del Estadio 3 anterior, en diclorometano (40 ml), se trató con periyodinano de Dess-Martin (1,277 g). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y 30 minutos, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a TA durante 30 minutos, tiempo tras el cual se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la separación de la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir 1,10 g de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-metil-2-oxo-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida como un producto en bruto (junto con impurezas minoritarias). La mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: [{9,51 (s), 9,49 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 8,86 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,53-7,50 (1H, m); [{7,58 (s br), 7,48 (s br) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,26 (1H, m); 5,72 (1H, s); 4,16-3,87 (4H, m); 3,28 (1H, s); 2,48 (1H, m); [{2,22 (s), 2,20 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 1,52 (3H, s).

Estadio 5: Preparación de 2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida.

La -(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-metil-2-oxo-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida (0,995 g) bruta obtenida como se describe en el Estadio 4 anterior, piridina (0,40 ml) y O-metil-hidroxilamina clorhidrato (0,419 g) en metanol seco (60 ml) se agitaron a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre NaHCO₃ saturado (60 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se coevaporó con tolueno y, después, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 3:2 a 1:1) para dar 0,81 g de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1-metil-1-prop-2-iniloximetil-etil)-2-metilsulfanilacetamida en forma de un aceite incoloro.

Compuesto n° 62: RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,86 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,05 (1H, d); [{7,68 (s br), 7,59 (s br) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,44-7,49 (2H, m); 7,21 (1H, d); 5,65 (1H, s); 4,12-4,19 (2H, m); 3,73-4,0 (2H, m); [{3,90 (s), 3,88 (s), 3H}, isómero A e isómero B]; 3,29 (1H, s); 2,43 (1H, s); 2,20 (3H, s); [{1,55 (s), 1,53 (s), 3H}, isómero A e isómero B].

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 8, Estadios 3 a 5 partiendo de ácido 3-bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanilacético y 2-amino-3-metoxi-2-metil-propan-1-ol clorhidrato. Compuesto n° 63: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxi-imino-1-metoximetil-1-metil-etil)-2-metilsulfanilacetamida

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,21 (1H, d); [{7,68 (s, a), 7,58 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; [{7,50 (s), 7,45 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,33 (1H, d); 7,03 (1H, d); 5,66 (1H, s); 3,90 (3H, s); 3,60-3,90 (2H, m); [{3,38 (s), 3,36 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 2,78 (3H, s); 2,22 (3H, s); [{1,59 (s), 1,58 (s) 3H}, isómero A e isómero B]. P.f. 102-103 °C

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 3 a 5 partiendo de ácido (3-bromo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanilacético y 2-amino-3-metoxi-2-metil-propan-1-ol clorhidrato.

Compuesto n° 64: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-[2-metoxi-1-(metoxiimino-metil)-1-metil-etil]-2-metilsulfanilacetamida:

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,74 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,98 (1H, d); [{7,61 (s, a), 7,52 (s, a) 1H}, isómero A e isómero

B]; [7,36 (s), 7,40 (s) 1H], isómero A e isómero B]; 7,38 (1H, m); 7,12 (1H, s, a); 5,58 (1H, s), [3,81 (s), 3,81 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 3,50-3,81 (2H, m); [3,29 (s), 3,27 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 2,13 (3H, s); [1,50 (s), 1,49 (s) 3H], isómero A e isómero B].

- 5 Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 3 a 5 partiendo de ácido (3-etinil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético y 2-amino-3- metoxi2-metil-propan-1-ol clorhidrato.

Compuesto n° 65: 2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1-metoximetil-1-metil-etil)-2- metilsulfanil-acetamida

- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,86 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, d); [7,70 (s, a), 7,61 (s, a) 1H], isómero A e isómero B]; [7,45 (s), 7,49 (s) 1H], isómero A e isómero B]; 7,48 (1H, m); 7,24 (1H, s, a); 5,68 (1H, s), 3,90 (s, 3H); 3,59-3,90 (2H, m); [3,38 (s), 3,35 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 3,31 (1H, s); 2,22(3H, s); [1,59 (s), 1,58 (s) 3H], isómero A e isómero B].

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 3 a 5 partiendo de ácido 3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético y 2-amino-3- metoxi2-metil-propan-1-ol clorhidrato.

- 15 Compuesto n° 66: 2-(3-Etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxi-imino-1-metoximetil-1-metil- etil)-2-metilsulfanil-acetamida:

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,83 (1H, d); 8,15 (1H, d); [7,68 (s, a), 7,58 (s, a) 1H], isómero A e isómero B]; [7,68 (s, a), 7,58 (s, a) 1H], isómero A e isómero B]; [7,46 (s), 7,41 (s) 1H], isómero A e isómero B]; 7,31 (1H, s, a); 7,04 (1H, s, a); 5,64 (1H, s), 3,87 (s, 3H); 3,56-3,87 (2H, m); [3,35 (s), 3,32 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 3,27 (1H, s); 2,76 (3H, s); 2,18 (3H, s); [1,56 (s), 1,54 (s) 3H], isómero A e isómero B].

Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 3 a 5 partiendo de ácido (3-yodo-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético y 2-amino-3- metoxi2-metil-propan-1-ol clorhidrato.

Compuesto n° 67: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-[2-metoxi-1-(metoxiimino-metil)-1-metil-etil]2-metilsulfanil-acetamida:

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,44 (1H, s); 8,01 (1H, d); [7,68 (s, a), 7,59 (s, a) 1H], isómero A e isómero B]; [7,46 (s), 7,41 (s) 1H], isómero A e isómero B]; 7,43, (1H, m); 7,13 (1H, s, a); 5,64 (1H, s); 3,87 (s, 3H); 3,55-3,87 (2H, m); [3,35 (s), 3,32 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 2,18 (s, 3H); [1,56 (s), 1,54 (s) 3H], isómero A e isómero B].

- 30 Las siguientes oximas de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7, Estadios 3 a 5 partiendo de ácido (3-yodo-quinolin-6-iloxi)-butírico y 2-amino-3- metoxi2-metil-propan-1-ol clorhidrato:

Compuesto n° 68: 2-(3-Yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1-metoximetil-1-metil-etil)- butiramida

- 35 **[0308]** RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,38 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,22-7,42 (3H, m); 6,95 (1H, s, a); 4,56 (1H, s, a); [3,76 (d), 3,74 (d) 3H], isómero A e isómero B]; 3,49-3,67 (2H, m); [3,26 (s), 3,20 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 1,98-2,07 (2H, m); [1,44 (s), 1,42 (s) 3H], isómero A e isómero B]; 1,06, (3H, t)..

Ejemplo 9

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-1-metil-prop-2-inil]-2-metilsulfanil-acetamida (Compuesto n° 69) de acuerdo con el Esquema 13 (Etapas 1-6 del Esquema 13 equivalentes a las Etapas 2-7 siguientes).

- 40 Estadio 1: Preparación de 2-Amino-3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-propan-1-ol. Se añadió hidruro sódico (55% en dispersión en aceite) (1,141 g) en porciones a una solución de 2-Amino-2-metil-propano-1,3-diol (2,50 g) en THF seco (35 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 55 minutos. Gota a gota se añadió cloruro de terc-Butildifenilsililo (6,54 g) en THF seco (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua (18 ml) y, después, se extrajo tres veces con éter etílico. Se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó una vez con agua y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 8,94 g de 2-Amino-3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-propan-1-ol como un producto en bruto (que contenía impurezas minoritarias), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 7,68-7,62(4H, m); 7,47-7,37 (6H); 3,52 (2H, dd); 3,39 (2H, dd); 1,09 (9H, s); 1,02 (3H, s).

- 50 Estadio 2: Preparación de N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida.

5 A una solución de ácido (3-Etínil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético (1,525 g) y trietilamina (2,72 ml) en acetonitrilo seco (15 ml) a TA se añadieron, sucesivamente, una solución de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,911 g) y O-(1H Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniotetrafluoroborato (2,15 g) en acetonitrilo seco (15 ml) y una solución de
 10 2-Amino-3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-metil-propan-1-ol (2,30 g) bruto en acetonitrilo seco (23 ml). La mezcla de reacción se agitó 16 horas a TA y, después, se vertió en una mezcla de NaHCO₃ saturado, acetato de etilo y salmuera. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ saturado una vez y con salmuera una vez, y, después, se secaron sobre sulfato sódico. Tras la filtración y la concentración a presión reducida se aislaron 4,69 g de una mezcla bruta en forma de un aceite de color naranja oscuro. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo) para dar 2,07 g de N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-

2-hidroxi-1-metil-etil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida: en mezcla con éster 3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-2-[2-(3-etínilo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetilamino]-2-metil-propílico de ácido (3-Etínil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético resultante del procedimiento de homo acoplamiento. Este residuo se disolvió en
 15 40 ml de THF/H₂O (1/1) y se trató con 56 mg de LiOH monohidrato a TA durante 1 hora 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente en presencia de adicional LiOH monohidrato hasta que se consumió todo el producto del homoacoplamiento. La mezcla en bruto se extrajo (pH=11) tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua una vez y con salmuera una vez, y, después, se secaron sobre sulfato sódico. Tras filtración y concentración a presión reducida se obtuvo N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil- acetamida bruta (1,94 g) en forma de un aceite amarillo y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,19-8,16 (1H, m), 8,00 (1H, t); 7,66-7,52 (5H, m); 7,48-7,26 (7H, m); 7,21-7,18 (1H, m); [{5,69 (s), 5,66 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 4,32-4,11 (1H, dm); 3,78-3,52 (4H, m); 3,30 (1H, s); [{2,21 (s), 2,19 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,49 (s), 1,34 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,11 (s), 1,08 (s) 9H}, isómero A e isómero B].

25 Estadio 3: Preparación de N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-1-metil-2-oxoetil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida. La N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida (1,90 g) del Estadio 2 anterior, en diclorometano (55 ml), se trató con periyodinano de Dess-Martin (1,615 g). La mezcla se agitó a TA durante 1 horas y 30 minutos, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a TA durante 50 minutos, tiempo
 30 tras el cual se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó tres veces con NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la separación de la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir 1,694 g de N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-1-metil-2-oxo-etil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida como un producto en bruto junto con impurezas minoritarias. La mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: [{9,51 (s), 9,49 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 8,88 (1H, d); 8,19 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,66-7,54 (5H, m); 7,48-7,30 (7H, m); 7,26-7,21 (1H, dd); [{5,70(s), 5,66 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 4,01-3,88 (2H, m); 3,30 (1H, s); [{2,22 (s), 2,20 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,50 (s), 1,48 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,02 (s), 0,99 (s) 9H}, isómero A e isómero B].

40 Estadio 4: Preparación de N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-1-metil-prop-2-inil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida.

Una solución de dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (0,86 g) en metanol seco (20 ml) se añadió a TA. a una solución de N-[1-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-1-metil-2-oxo-etil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida bruta en metanol seco (40 ml). El medio de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió carbonato potásico (0,773 g) en porciones junto con adicional metanol seco adicional (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA, se agitó adicionalmente durante 16 horas y después se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo y salmuera. 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 salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Tras la filtración y la concentración a presión reducida se aislaron 1,84 g de una mezcla bruta en forma de un aceite de color naranja oscuro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo) para dar
 50 1,523 g de N-[1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-1-metil-prop-2-inil]-2-(3- etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,19 (1H, d); 8,01 (1H, dd); 7,70-7,62 (4H, m); 7,46-7,30 (8H, m); 7,21-7,19 (1H, m); [{5,69 (s), 5,66 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 3,93-3,72 (2H, dm); 3,30 (1H, s); 2,39 (1H, d); [{2,23 (s), 2,21 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 1,71 (3H, d); [{1,10 (s), 1,08 (s) 9H}, isómero A e isómero B].

55 Estadio 5: Preparación de 2-(3-Etínil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-1-metilprop-2-inil)-2-metilsulfanil-acetamida.

Una solución de fluoruro de tetrabutamonio (1 M) en THF se añadió gota a gota a una solución de N-[1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-1-metil-prop-2-inil]-2-(3-etínil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida (1,49 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó adicionalmente durante 1 hora 20

minutos y, después, se vertió sobre una mezcla de acetato de etilo y salmuera. 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 salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Tras la filtración y la concentración a presión reducida se aislaron 2,47 g de una mezcla bruta en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar 0,646 g de 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-1-metilprop-2-inil)-2-metilsulfanil acetamida como un sólido blanco (p.f.= 150-150 °C).

Estadio 6: Preparación de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-formil-1-metil-prop-2-inil)-2-metilsulfanil acetamida.

La 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-1-metilprop-2-inil)-2-metilsulfanilacetamida (0,513 g) en diclorometano (25 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (0,737 g). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y tiosulfato sódico acuoso saturado. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a TA durante 40 minutos, tiempo tras el cual se separaron las dos fases. La capa orgánica se lavó tres veces con NaHCO₃ acuoso saturado. Después de la separación de la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir 0,523 g de 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-formil-1-metil-prop-2-inil)-2-metil- sulfanil acetamida como un producto en bruto junto con impurezas minoritarias. La mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 9,40 (1H, s); 8,86 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,52-7,49 (1H, m); [{7,49 (s br), 7,44 (s a) 1H}], isómero A e isómero B]; 7,26 (1H, m); [{5,74 (s), 5,72 (s) 1H}], isómero A e isómero B]; 3,29 (1H, s); 2,54 (1H, s); [{2,23 (s), 2,21 (s) 3H}], isómero A e isómero B]; 1,79 (3H, s).

Estadio 7: Preparación de 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-1-metil-prop-2-inil]-2-metilsulfanil-acetamida.

La 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-formil-1-metil-prop-2-inil)-2-metilsulfanil acetamida bruta (0,125 g) bruta obtenida como se describe en el Estadio 6 anterior, piridina (0,034 ml) y O-metil-hidroxilamina clorhidrato (0,036 g) en metanol seco (6 ml) se agitaron a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre NaHCO₃ saturado (60 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se coevaporó con tolueno y, después, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo 4:3 a 1:1) para dar 0,106 g de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-1-metil-prop-2-inil]-2-metilsulfanil-acetamida en forma de un aceite incoloro.

Compuesto n° 69: RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,84 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, d); [{7,88 (s br), 7,80 (s br) 1H}], isómero A e isómero B]; 7,50 (1H, s), 7,45 (1H, dd); 7,21-7,24 (1H, m); [{5,72 (s), 5,70 (s) 1H}], isómero A e isómero B]; [{3,95 (s), 3,92 (s) 3H}], isómero A e isómero B]; 3,29 (1H, s); 2,54 (1H, d); 2,21 (3H, s); [{1,90 (s), 1,87 (s) 3H}], isómero A e isómero B].

Ejemplo 10

El ejemplo 10 proporciona más datos de RMN caracterizadores y/o puntos de fusión para compuestos que están enumerados en parte en las Tablas citadas anteriormente y se han preparado usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-9, a menos que se especifique lo contrario. Las señales de RMN de ¹H indicadas son las que caracterizan al diaestereoisómero mayoritario, a menos que se indique lo contrario.

Por tanto, las siguientes oximas derivadas de ácido quinolin-6-iloxi-metoxi-acético de la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los correspondientes derivados de ácido quinolin-6-iloxi-metilsulfanil-acético descritos en los Ejemplos 1 y/o 3.

Compuesto n° 70: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-acetamida:

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,80 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,51 (1H, dd); 7,48 (1H, s br); 7,40 (1H, s); 7,38 (1H, d); 5,43 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,52 (3H, s); 1,57 (3H, s); 1,54 (3H, s).

Compuesto n° 71: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil- etil)-acetamida: p.f. 130-132 °C

Compuesto n° 72: 2-(3-Iodo-quinolin-6-iloxi)-2-metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-acetamida: p.f. 101-103 °C

Compuesto n° 73: 2-(3-Yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil- etil)-acetamida: p.f. 126-128 °C

Compuesto n° 74: 2-Metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6- iloxi)-acetamida:

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,18 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,49-7,51 (2H, m); 7,40 (1H, s); 7,38-7,41 (1H, m); 5,43 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,52 (3H, s); 1,52 (3H, s); 1,42 (3H, s); 0,30 (9H, s).

Compuesto n° 75: 2-Metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(8-metil-3-trimetilsilaniletinil-quinolin-6-iloxi)-

acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,48 (1H, s br); 7,40 (1H, s); 7,34-7,37 (1H, m); 7,21 (1H, d); 5,43 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,52 (3H, s); 2,57 (3H, s); 1,57 (3H, s); 1,52 (3H, s); 0,30 (9H, s).

Compuesto n° 76: 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-2-metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-acetamida:

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,18 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,51-7,53 (2H, m); 7,42 (1H, d); 7,40 (1H, s); 5,43 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,52 (3H, s); 3,28 (1H, s); 1,57 (3H, s); 1,52 (3H, s).

Compuesto n° 77: 2-(3-Etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metoxi-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-acetamida: p.f. 138-140 °C

Ejemplo 11

10 Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-ciclobutil]-2-metilsulfanil-acetamida (Compuesto n° 78):

Estadio 1: Preparación de 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-ciclobutil)-2-metilsulfanil-acetamida

15 A una solución de éster metílico de ácido ((3-etinil-quinolin-6-iloxi)-metilsulfanil-acético en CH_3CN (40 ml) se añadió Et_3N (2,25 ml), AHOBT (0,06 g), TBTU (1,50 g) y (1-amino-ciclobutil)-metanol (0,06 g) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, después se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y NaCl acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/ciclohexano, 2/1) dio 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-ciclobutil)-2-metilsulfanil-acetamida (0,70 g) en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,80 (1H, d); 8,15 (1H, d); 8,00 (1H, d); 7,41 (1H, dd); 7,18 (1H, d); 7,04 (1H, s a); 5,63 (1H, s); 3,83 (2H, s); 3,28 (1H, s); 2,27-2,21 (2H, m); 2,18 (2H, m), 1,99-1,79 (2H, m).

Estadio 2: Preparación de 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-formil-ciclobutil)-2-metilsulfanil-acetamida

25 A una solución de 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-hidroximetil-ciclobutil)-2-metilsulfanil-acetamida (310 mg) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió peryodinano de Dess Martin sólido (480 mg) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, después se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 15 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y NaCl acuoso saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El compuesto en bruto (250 mg) en forma de un aceite de color amarillo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,69 (1H, s); 8,84 (1H, d); 8,20 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,47 (1H, dd); 7,42 (1H, s ancho); 7,26 (1H, d); 5,72 (1H, s); 3,29 (1H, s); 2,73-2,64 (2H, m); 2,57-2,49 (2H, m); 2,20 (3H, s); 2,16-1,97 (2H, m).

Estadio 3, Preparación del Compuesto n° 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-ciclobutil]-2-metilsulfanil-acetamida:

35 A una solución de 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(1-formil-ciclobutil)-2-metilsulfanil-acetamida (125 mg) en etanol (10 ml) se añadió acetato sódico (50 mg) y O-metil clorhidrato de hidroxilamina (44 mg), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 65 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2X10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución de NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/ciclohexano, 1/1) dio 2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-ciclobutil]-2-metilsulfanil-acetamida (110 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

40 Compuesto n° 78: RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,84 (1H, d); 8,20 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,70 (1H, s); 7,45 (1H, dd); 7,34 (1H, s a); 7,22 (1H, d); 5,66 (1H, s); 3,85 (3H, s); 3,28 (1H, s); 2,79-2,71 (2H, m); 2,45-2,35 (2H, m); 2,20 (3H, s); 2,06-1,86 (2H, m).

45 Las siguientes oximas derivadas de N-(1-formil-ciclobutil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida la fórmula general (1) se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 11 Estadio 3, partiendo de las correspondientes quinolinilacetamidas sustituidas:

Compuesto n° 79: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(metoxiimino-metil)-ciclobutil]-2-metilsulfanil-acetamida:

[0354] RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,45 (1H, d); 8,00 (1H, d); 7,69 (1H, s); 7,43 (1H, dd); 7,35 (1H, s ancho); 7,14 (1H, d); 5,65 (1H, s); 3,84 (3H, s); 2,78-2,70 (2H, m); 2,44-2,35 (2H, m); 2,19 (3H, s); 2,05-1,80 (2H, m). P.f.: 140-149 °C.

50 Compuesto n° 80: 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-[1-(hidroxiiimino-metil)-ciclobutil]-2-metilsulfanil-acetamida:

(1H, s a); 7,33 (1H,dd); 7,18 (1H,d);5,65(1H,s); 3,28 (1H,s); 2,93-2,81 (2H, m); 2,44-2,30 (2H, m);2,15 (3H, s); 2,10-1,83 (2H, m). P.f. 165-166 °C.

Ejemplo 20

5 El ejemplo 20 proporciona datos de RMN caracterizadores adicionales y/o puntos de fusión para compuestos preparados adicionalmente que están enumerados en parte en las Tablas citadas anteriormente y se han preparado usando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-19, a menos que se especifique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, las señales de RMN de ¹H indicadas son las que caracterizan al diaestereoisómero mayoritario.

10 Compuesto n° 90: 2-(3,8-Dicloro-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil- acetamida p.f. 158-161 °C.

Compuesto n° 91: N-(2-Metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(8-metil-quinazolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil- acetamida: p.f. 109-112 °C

Compuesto n° 92: 2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-metilsulfanil-acetamida

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,39 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,39 (1H, m); [{7,30 (t), 6,66 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,07 (1H, d); [{6,77 (s, a), 6,54 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; [{5,50 (s), 5,47 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; [{3,82 (s), 3,74 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{3,38-3,43 (m), 2,57 (d,d) 2H}, isómero A e isómero B]; [{2,13 (s), 2,12 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 1,38 (6H, s). P.f. 117-118 °C

Compuesto n° 93: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,79 (1H, d); 8,15 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,43 (1H, m); 7,38 (1H, m); 7,18 (1H, m); 7,09 (1H, m, a); 5,69 (1H, d); 4,06 (2H, m); 3,77 (3H, s); 3,24 (1H, s); 2,13 (3H, d).

Compuesto n° 94: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1-metil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,50 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,07 (1H, d); [{7,50 (m), 7,46 (m) 1H}, isómero A e isómero B]; [{7,41 (d), 7,40 (d) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,25, (1H, s, a); [{5,76 (s), 5,74(s) 1H}, isómero A e isómero B]; [{4,82 (m), 4,75 (m) 1H}, isómero A e isómero B];]; [{3,91 (d), 3,78 (d) 3H}, isómero A e isómero B]; 3,32 (1H, s); 2,18 (3H, d); [{1,42 (d), 1,38 (d) 3H}, isómero A e isómero B];

Compuesto n° 95: 2-(3-Etínil-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-metilsulfanil- acetamida

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,85 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,47 (1H, m); 7,38 (1H, m); 6,65 (1H, s, a); 5,61 (1H, d); 3,81 (3H, d); 3,31 (1H, d); 2,66 (2H, dd); 2,20 (3H, d); 1,46 (6H, d).

30 Compuesto n° 96: N-[1,1-Dimetil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxiimino)-propil]-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,44 (1H, d); 7,52 (1H, m); 7,33 (1H, s, a); 6,99 (1H, s, a); [{6,66 (s, a), 6,59 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; 5,59 (1H, s); 5,21 (1H, s, a); 3,80-3,92 (1H, m), 3,50-3,65 (1H, m); 2,77 (3H, s); 2,68-2,77 (2H, m); 2,20 (3H, s); 1,40-1,86 (6H, m); 1,40-1,48 (6H,m). P.f. 105-106 °C

Compuesto n° 97: N-(3-Butoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,96 (1H, d); 8,43 (1H, d); [{7,40 (t), 6,72 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,32 (1H, s br); 6,98 (1H, d); [{6,76 (s, a), 6,66 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; [{5,58 (s), 5,55 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 4,10 (t), 4,02 (t) 2H}, isómero A e isómero B]; [{2,82 (t), 2,65 (d) 2H}, isómero A e isómero B]; 2,77 (3H, s); [{2,21 (s), 2,19 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 1,57-1,67 (2H, m); 1,47 (6H, s); 1,31-1,41 (2H, m); 0,88-0,95 (3H, m).

40 Compuesto n° 98: N-(3-Benciloxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metil- sulfanil- acetamida

RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,96 (1H, d); 8,42 (1H, d); [{7,48 (t), 6,77 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,32-7,36 (6H, m); [{6,97 (d), 6,95 (d) 1H}, isómero A e isómero B]; [{6,71 (s, a), 6,61 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; [{5,56 (s), 5,53 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; [{5,15 (s), 5,07 (s) 2H}, isómero A e isómero B]; [{2,85-2,96 (m), 2,70 (d) 2H}, isómero A e isómero B]; 2,76 (3H, s); 2,19 (3H, s); [{1,48 (s), 1,45 (s) 6H}, isómero A e isómero B].

45 Compuesto n° 99: N-(3-Aliloxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida:

50 RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,42 (1H, d); [{7,44 (t), 6,73 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,31 (1H, s); 6,98 (1H, d); [{6,78 (s, a), 6,62 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; 5,89-6,04 (1H, m); [{5,58 (s), 5,55 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; 5,17-5,32 (2H, m); [{4,60 (d), 4,52 (d) 2H}, isómero A e isómero B]; [{2,80-2,92 (m), 2,68 (d) 2H}, isómero A e isómero B]; 2,76 (3H, s); [{2,21 (s), 2,20 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,48 (s), 1,47 (s) 6H}, isómero A e isómero B].

Compuesto nº 100: N-(3-terc-Butoxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,96 (1H, d); 8,43 (1H, d); [{7,38 (t), 6,71 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,32 (1H, s, a); 6,98 (1H, s, a); 6,60 (1H, s, a); [{5,58 (s), 5,54 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; [{2,81-2,85 (m), 2,64-2,66 (m) 2H}, isómero A e isómero B]; 2,77 (3H, s); [{2,22 (s), 2,19 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 1,48 (6H,s); [{1,30 (s), 1,27 (s) 9H}, isómero A e isómero B]. P.f. 130-131 °C

Compuesto nº 101: N-(3-Hidroxiimino-1,1-dimetil-propil)-2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metil- sulfanil-acetamida

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,99 (1H, s, a); 8,49 (1H, s, a); [{7,45 (t), 6,85 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,32 (1H, s, a); 7,00 (1H, s, a); [{6,97 (s, a), 6,59 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; [{5,59 (s), 5,58 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; [{2,86 (t), 2,72 (d) 2H}, isómero A e isómero B]; 2,79 (3H, s); [{2,21 (s), 2,21 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,53 (d), 1,47 (s) 6H}, isómero A e isómero B]. P.f. 68-69 °C

Compuesto nº 102: 2-(3-yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxi-metoxiimino-1,1-dimetil-propil)- 2-metilsulfanil-acetamida

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,97 (1H, d); 8,45 (1H, d); 7,51 (1H, t) Isómero A; 6,83 (1H, t) Isómero B; 7,34 (1H, s br) Isómero A; 7,33 (1H, s br) Isómero B; 6,99 (1H, d); 6,64 (1H, s, a) Isómero B; 6,59 (1H, s, a) Isómero A; 5,59 (1H, s) Isómero A; 5,57(1H, s) Isómero B; 5,13(2H, d) Isómero B; 5,03(1H, d) Isómero A; 3,45(3H, s) Isómero B; 3,40(3H, s) Isómero A; 2,90-3,01 (2H, m); 2,78 (3H, s) Isómero B; 2,74 (3H, s) Isómero A; 2,22 (3H, d); 1,49 (6H, s).

Compuesto nº 104: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxiimino-1,1-dimetil-butyl)-2-metilsulfanil- acetamida

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,79 (1H, d); 8,23 (1H, d); 8,02 (1H, d); [{7,77 (s, a), 7,34 (s, a) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,48 (1H, m); 7,18 (1H, d); [{5,57 (s), 5,48 (s) 1H}, isómero A e isómero B]; [{3,85 (s), 3,81 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; 2,42-2,51 (2H, m); [{2,19 (s), 2,15 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,92 (s), 1,87 (s) 3H}, isómero A e isómero B]; [{1,49 (s), 1,47 (s) 6H}, isómero A e isómero B].

Compuesto nº 105: 2-(3-Yodo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(3-metoxiimino-1-metil-propil)-2-metilsulfanil-acetamida

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,41 (1H, d); [{7,39 (t), 6,68 (t) 1H}, isómero A e isómero B]; 7,30 (1H, m); 6,95 (1H, m); 6,75 (1H, m); 5,62-5,65 (1H, m); 4,27-4,34 (1H, m); 3,69-3,91 (3H); 2,74 (3H, s); 2,34-2,50 (2H, m); 2-14-2,17 (3H, m); 1,19-1,31 (3H, m). P.f. 95-96 °C

Compuesto nº 106: 2-(8-Cloro-3-yodo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfenil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,03 (1H, d); 8,47 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,55 (1H, s, a); 7,38 (1H, s); 7,08 (1H, d); 5,61 (1H, s), 3,87 (3H, s); 2,16 (3H, s); 1,59 (3H, s); 1,56 (3H, s). P.f. 191-192 °C

30 Compuesto nº 107: 2-(3-Bromo-8-metoxi-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,77 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,52 (1H, s, a); 7,39 (1H, s); 6,80 (1H, d); 6,72 (1H, d); 5,62 (1H, s), 4,06 (3H, s); 3,85 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,56 (3H, s).

Compuesto nº 108: 2-(3-Bromo-1-oxi-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)- 2-metilsulfanil-acetamida

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,61 (1H, d); 8,51 (1H, d); 7,80 (1H, s); 7,58 (1H, s, a); 7,42 (1H, m); 7,38 (1H, s); 7,20 (1H, d); 5,64 (1H, s), 3,86 (3H, s); 2,18 (3H, s); 1,59 (3H, s); 1,56 (3H, s).

Compuesto nº 109: N-(2-Benciloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil- acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,23 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,58 (1H, s a); 7,47 (1H, s); 7,30-7,36 (6H, m); 7,15 (1H, d); 5,62 (1H, s); 5,10 (2H, s); 2,15 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto nº 110: N-(2-Benciloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida:

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,59 (1H, s br); 7,48 (1H, s); 7,29-7,38 (6H, m); 7,00 (1H, d); 5,61 (1H, s); 5,10 (2H, s); 2,77 (3H, s); 2,15 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,61 (3H, s).

Compuesto nº 111: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-metoxiimino]-1,1-dimetil-propil}-2-metilsulfanil-acetamida:

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,36 (1H s a); 8,24 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,45-7,48 (1H, d,d); 7,17 (1H, s); 5,63 (1H, s); 3,92 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,85 (3H, s); 1,63 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto nº 112: 2-(3-Etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,86 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,56 (1H, s a); 7,41 (1H, s); 7,33 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 5,63

(1H, s); 3,88 (3H, s); 3,28 (1H, s); 2,78 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s).

Compuesto n° 113: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-Etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metil- sulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,86 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,56 (1H, s a); 7,40 (1H, s); 7,32 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 5,63 (1H, s); 4,10-4,15 (2H, c); 3,28 (1H, s); 2,78 (3H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s) 1,28 (3H, t).

5 Compuesto n° 114: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-Etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-2-metil- sulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,86 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,60 (1H, s br); 7,45 (1H, s); 7,32 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 5,94-6,04 (1H, m); 5,63 (1H, s); 5,22-5,35 (2H, m); 4,57 (2H, d,d); 3,28 (1H, s); 2,78 (3H, s); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 115: 2-(8-Cloro-3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida:

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,22 (1H, d); 7,64 (1H, d); 7,57 (1H, s br); 7,40 (1H, s); 7,17,(1H, d); 5,64 (1H, s); 3,89 (3H, s); 3,34 (1H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 116: 2-(8-Cloro-3-etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metil- sulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,22 (1H, d); 7,65 (1H, s br); 7,63 (1H, d); 7,39 (1H, s); 7,16,(1H, d); 5,63 (1H, s); 4,11-4,16 (2H, c); 3,34 (1H, s); 2,20 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,29 (3H, t).

15 Compuesto n° 117: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(8-cloro-3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metil- sulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, d); 8,22 (1H, d); 7,63 (1H, d); 7,44 (1H, s); 7,16,(1H, d); 5,95-6,05 (1H, m); 5,63 (1H, s); 5,25-5,36 (2H, m); 4,59 (2H, d); 3,34 (1H, s); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 118: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil- acetamida:

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,85 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,67 (1H, s a); 7,44-7,47 (1H, d,d); 7,40 (1H, s); 7,22,(1H, d); 5,65 (1H, s); 4,13 (2H, c); 3,29 (1H, s); 2,20 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,28 (3H, t).

Compuesto n° 119: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,85 (1H, s); 8,20 (1H, s); 8,07 (1H, d); 7,67 (1H, s a); 7,44-7,47 (1H, d,d); 7,40 (1H, s) Isómero A, 6,70 (1H, s) Isómero B; 7,22,(1H,d); 5,65 (1H, s) Isómero A, 5,61 (1H, s) Isómero B; 4,00-4,15 (2H, m) Isómero A e Isómero B; 3,29 (1H, s); 2,20 (3H, s); 1,58-1,65 (6H, m); 1,19 (3H, t).

25 Compuesto n° 120: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil- acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,85 (1H, d); 8,21 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,62 (1H, s a); 7,44-7,47 (1H, d,d); 7,22,(1H, d); 5,94-6,03 (1H, m); 5,64 (1H, s); 5,22-5,34 (2H, m); 4,57 (2H, d); 3,29 (1H, s); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s).

Compuesto n° 121: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-metoxiimino]-1,1-dimetil-3-fenil-propil}-2-metilsulfanil-acetamida:

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,24 (2H, m); 8,07 (1H, d); 7,44-7,47 (1H, d,d); 7,24-7,27 (1H, m); 7,13-7,20,(4H, m); 5,60 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,72-3,81 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,55 (3H, s).

Compuesto n° 122: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-etoxiimino]-1,1-dimetil-3-fenil-propil}- 2-metilsulfanil-acetamida:

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,31 (1H s a); 8,24 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,43-7,46 (1H, d,d); 7,26 (1H, m); 7,15-7,23,(4H, m); 5,60 (1H, s); 4,15-4,23 (2H, m); 3,73-3,82 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,56 (3H, s); 1,28 (3H, t).

Compuesto n° 123: N-{2-[(E o Z)-Aliloxiimino]-1,1-dimetil-3-fenil-propil}-2-(3-bromoquinolin-6-iloxi)- 2-metilsulfanil-acetamida:

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,23 (1H s a); 8,23 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,43-7,46 (1H, d,d); 7,15-7,26, (5H, m); 5,93-6,03 (1H, m); 5,58 (1H, s); 5,18-5,28 (2H, m); 4,64 (2H, d); 3,75-3,84 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,59 (3H, s).

Compuesto n° 124: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-metoxiimino]-1,1-dimetil-3-tiofen-3-il- propil}-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,23 (1H, d); 8,20 (1H s a); 8,06 (1H, d); 7,44-7,47 (1H, d,d); 7,16-7,22, (2H, m); 6,91-6,96 (2H, m); 5,61 (1H, s); 3,96 (3H, s); 3,66-3,74 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s).

45 Compuesto n° 125: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-etoxiimino]-1,1-dimetil-3-tiofen-3-il- propil}-2-

metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,27 (1H s a); 8,23 (1H, d); 8,03-8,06 (1H, d); 7,43-7,46 (1H, d,d); 7,21 (1H, m); 7,17 (1H, d); 6,93-6,98 (2H, m); 5,61 (1H, s); 4,16-4,24 (2H, m); 3,66-3,75 (2H, m); 2,19 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,57 (3H, s); 1,32 (3H, t).

5 Compuesto n° 126: N-{2-[(E o Z)-Aliloxiimino]-1,1-dimetil-3-tiofen-3-il-propil}-2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,23 (1H, d); 8,18 (1H s a); 8,03-8,06 (1H, d); 7,43-7,46 (1H, d,d); 7,21 (1H, m); 7,17 (1H, d); 6,94-6,99 (2H, m); 5,95-6,04 (1H, m); 5,59 (1H, s); 5,20-5,31 (2H, m); 4,65 (2H, d); 3,69-3,77 (2H, m); 2,18 (3H, s); 1,60 (3H, s); 1,58 (3H, s).

10 Compuesto n° 127: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-etoxiimino]-1,1-dimetil-3-tiofen-3-il-propil}-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,37 (1H,s); 8,79 (1H, d); 8,48 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,60-7,64, (1H, m); 7,22-7,30 (2H, m); 7,13-7,22 (2H, m); 5,59 (1H, s); 3,68-3,83 (5H, m); 2,25 (3H, s); 1,70 (3H, s); 1,64 (3H, s).

15 Compuesto n° 128: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-etoxiimino]-1,1-dimetil-3-piridin-2-il-propil}-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,39 (1H,s); 8,79 (1H, d); 8,48 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,59-7,63, (1H, m); 7,23-7,30 (2H, m); 7,13-7,15 (2H, m); 5,60 (1H, s); 3,99-4,08 (2H,q); 3,68-3,83 (2H, m); 2,25 (3H, s); 1,71 (3H, s); 1,64 (3H, s); 1,11 (3H, t).

20 Compuesto n° 129: N-{2-[(E o Z)-Aliloxiimino]-1,1-dimetil-3-piridin-2-il-propil}-2-(3-bromo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 9,40 (1H,s); 8,79 (1H, d); 8,48 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,59-7,64, (1H, m); 7,24-7,29 (2H, m); 7,13-7,16 (2H, m); 5,74-5,84 (1H,m); 5,59 (1H, s); 5,05-5,10 (2H,m); 4,47 (2H,d); 3,69-3,85 (2H, m); 2,25 (3H, s); 1,71 (3H, s); 1,64 (3H, s).

25 Compuesto n° 130: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-{2-[(E o Z)-metoxiimino]-1,1-dimetil-2-fenil-etil}-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,83 (1H, d); 8,29 (1H, s a); 8,25 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,40-7,49 (4H, m); 7,18, (1H, d); 7,12-7,15 (2H, m); 5,66 (1H, s); 3,85 (3H, s); 2,21 (3H, s); 1,65 (3H, s); 1,62 (3H, s);.

Compuesto n° 131: 2-(3-Etilil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,15 (1H, d); 8,04 (1H, d); 7,45 (1H, d,d); 7,30 (1H, s); 7,20 (1H, s br); 7,05 (1H, d); 4,59 (1H, m); 3,76 (3H, s); 3,28 (1H, s); 2,06,(2H, m); 1,49 (3H, s); 1,44 (3H, s) 1,08 (3H, t).

Compuesto n° 132: 2-(3-Etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,83 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,31 (2H, m); 7,18 (1H, s a); 6,88 (1H, d); 4,58 (1H, m); 3,77 (3H, s); 3,27 (1H, s); 2,77 (3H, s); 2,02,(2H, m); 1,49 (3H, s); 1,43 (3H, s); 1,07 (3H, t).

Compuesto n° 133: 2-(3-Bromo-8-etil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metil-sulfanil-acetamida:

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,80 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,62 (1H, s a); 7,41 (1H, s); 7,32 (1H, d); 7,0 (1H, d); 5,63 (1H, s); 3,88 (3H, s); 3,24 (2H, c); 2,20 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,58 (3H, s); 1,37 (3H, t).

Compuesto n° 134: 2-(3-Etilil-7-fluoro-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,84 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,77 (1H, d); 7,37 (1H, s br); 7,30 (1H, s); 7,12 (1H, d); 4,66 (1H, t); 3,80, 3,28 (4H, m); 2,10 (2H, m); 1,51 (3H, s); 1,46 (3H, s); 1,09 (3H, t).

40 Compuesto n° 135: N-2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,27-7,31 (3H, m); 6,88 (1H, d); 4,57 (1H, m); 3,90-4,05 (2H, m); 3,27 (1H, s); 2,76 (3H, s); 1,97-2,10 (2H, m); 1,50 (3H, s); 1,43 (3H, s); 1,17 (3H, t); 1,08 (3H, t). P.f. 105-107 °C

Compuesto n° 136: 2-(3-Etilil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-isobutoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,19 (1H, d); 7,21-7,33 (3H, m); 6,91 (1H, d); 4,57 (1H, m); 3,66-3,74 (2H, m); 3,30 (1H,s); 2,81 (3H,s); 1,97-2,10 (2H, m); 1,81-1,90 (1H, m); 1,50 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,08 (3H, t); 0,85-0,87 (6H, m).

Compuesto n° 137: N-(2-terc-Butoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,85 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,52 (1H, s); 7,33 (1H, d); 7,18 (1H, s); 6,88 (1H, d); 4,57 (1H, m); 3,28 (1H, s); 2,77 (3H, s); 2,01-2,08 (2H, m); 1,52 (3H, s); 1,43 (3H, s); 1,16 (9H, s); 1,08 (3H, t). P.f. 130-132 °C

Compuesto n° 138: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,88 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,34 (2H, m); 7,21 (1H, s); 6,90 (1H, d); 5,84-5,93 (1H, m); 5,12-5,26 (2H, m); 4,57 (1H, m); 4,44 (2H, m); 3,30 (1H, s); 2,82 (3H, s); 1,97-2,10 (2H, m); 1,50 (3H, s); 1,44 (3H, s); 1,07 (3H, t). P.f. 81-84 °C

Compuesto n° 139: 2-(3-Etinil-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

- 10 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 10,55 (1H, s); 8,76 (1H, d); 8,34 (1H, d); 8,09 (1H, s); 7,39 (1H, s); 7,37 (1H, d); 7,08 (1H, d); 4,65 (1H, t); 4,50 (1H, s); 2,66 (3H, s); 1,87 (2H, m); 1,37 (3H, s); 1,36 (3H, s); 0,97 (3H, t). P.f. 134-135 °C

Compuesto n° 140: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-cianometoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, s); 8,25 (1H, d); 8,05 (1H, d); 7,64 (1H, s); 7,50, (1H, dd); 7,25 (1H, s); 7,21 (1H, d); 5,64 (1H, s); 4,68 (2H, s); 2,18 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,60 (3H, s).

Compuesto n° 141: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-but-2-iniloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-metilsulfanil-acetamida:

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,74 (1H, d); 8,20 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,62 (1H, s, a); 7,45 (1H, dd); 7,39 (1H, s); 7,13 (1H, d); 5,57 (1H, s); 4,58 (2H, c); 2,12 (3H, s); 1,79 (3H, t); 1,55 (3H, s); 1,52 (3H, s).

Compuesto n° 142: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-[2-(2-fluoro-etoxiimino)-1,1-dimetil-etil]-2-metil-sulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,82 (1H, d); 8,25 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,51 (1H, s); 7,43-7,47, (2H, m); 7,18 (1H, d); 5,64 (1H, s); 4,70 (1H, m); 4,58 (1H, m); 4,34 (1H, m); 4,28 (1H, m); 2,19 (3H, s); 1,61 (3H, s); 1,59 (3H, s).

- 20 Compuesto n° 143: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-[1,1-dimetil-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxiimino)-etil]-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,26 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,59 (1H, s, a); 7,45, (2H, m); 7,18 (1H, d); 5,62 (1H, s); 4,01-4,19 (3H, m); 3,74-3,91 (2H, m); 2,17 (3H, s); 1,85-2,03 (3H, m); 1,60-1,67 (1H, m); 1,59 (3H, s); 1,56 (3H, s).

- 25 Compuesto n° 144: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetiletil)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,80 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,47 (1H, dd); 7,32, (1H, s); 7,20 (1H, s, a); 7,03 (1H, d); 4,60 (1H, m); 3,78 (3H, s); 2,0-2,13 (2H, m); 1,51 (3H, s); 1,46 (3H, s); 1,10 (3H, t). P.f. 90-93 °C

Compuesto n° 145: 2-(3-Bromo-8-metil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,33 (2H, s, a); 7,18 (1H, s, a); 6,87 (1H, d); 4,59 (1H, m); 3,79 (3H, s); 2,78 (3H, s); 1,99-2,11 (2H, m); 1,51 (3H, s); 1,46 (3H, s); 1,09 (3H, t). P.f. 87-89 °C

Compuesto n° 146: 2-(3-Bromo-8-cloro-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,92 (1H, d); 8,24 (1H, d); 7,64 (1H, d); 7,30 (1H, s); 7,21 (1H, s, a); 6,97 (1H, d); 4,59 (1H, m); 3,80 (3H, s); 2,01-2,13 (2H, m); 1,52 (3H, s); 1,46 (3H, s); 1,10 (3H, t). P.f. 104-110 °C

Compuesto n° 147: 2-(3-Etinil-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxiimino-1,1-dimetiletil)-butiramida:

- 35 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 10,56 (1H, s); 8,75 (1H, d); 8,40 (1H, d); 8,13 (1H, s); 7,95 (1H, d); 7,50 (1H, m); 7,40 (1H, s); 7,26 (1H, d); 4,70 (1H, t); 4,52 (1H, s); 1,86-1,94 (2H, m); 1,37 (6H, s); 0,99 (3H, t). P.f. 59-61 °C

Compuesto N° 148: N-(2-Etoxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 8,75 (1H, d); 8,39 (1H, d); 8,20 (1H, s); 7,95 (1H, d); 7,49 (1H, m); 7,46 (1H, s); 7,25 (1H, d); 4,68 (1H, t); 4,52 (1H, s); 3,90 (2H, c); 1,90 (2H, m); 1,36 (6H, s); 1,09 (3H, t); 1,00 (3H, t). P.f. 84-85°C

- 40 **[0472]** Compuesto N° 149: N-(2-Aliloxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-etinil-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

[0473] RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 8,75 (1H, d); 8,39 (1H, d); 8,22 (1H, s); 7,95 (1H, d); 7,52 (1H, s); 7,49 (1H, m); 7,25 (1H, d); 5,82-5,92 (1H, m); 5,11-5,23 (2H, m); 4,68 (1H, t); 4,52 (1H, s); 4,40 (2H, d); 1,90 (2H, m); 1,36 (6H, s); 1,00 (3H, t). P.f. 84-86 °C.

Compuesto N° 150: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 10,55 (1H, s); 8,79 (1H, d); 8,58 (1H, d); 8,12 (1H, s); 7,97 (1H, d); 7,50 (1H, m); 7,40 (1H, s); 7,24 (1H, d); 4,67 (1H, t); 1,89 (2H, m); 1,37 (6H, s); 0,99 (3H, t).) P.f. 156-157 °C

Compuesto N° 151: 2-(3-Bromo-quinolin-6-iloxi)-N-[2-(2-fluoro-etoxiimino)-1,1-dimetil-etil]-butiramida:

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,81 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,06 (1H, d); 7,43-7,46 (2H, m); 7,09 (1H, s, a); 7,02 (1H, d); 4,52-4,65 (2H, m); 4,44-4,53 (1H, m); 4,11-4,27 (2H, m); 2,01-2,12 (2H, m); 1,52 (3H, s); 1,47 (3H, s); 1,10 (3H, t). P.f. 108-112 °C

Compuesto N° 152: N-(2-Hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 10,56 (1H, s); 8,88 (1H, d); 8,70 (1H, d); 8,10 (1H, s); 7,91 (1H, d); 7,48 (1H, m); 7,40 (1H, d); 7,20 (1H, d); 4,66 (1H, t); 1,89 (2H, m); 1,37 (6H, s); 0,98 (3H, t) P.f. 157-160 °C

10 Compuesto N° 153: N-(2-Hidroxiimino-1,1-dimetil-etil)-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-2-metilsulfanil-acetamida:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 10,65 (1H, s); 8,92 (1H, d); 8,76 (1H, d); 8,17 (1H, s); 7,95 (1H, m); 7,58 (1H, m); 7,46 (1H, d); 7,38 (1H, s); 5,94 (1H, s); 2,14 (3H, s); 1,43 (6H, s). P.f. 194-196 °C

Compuesto N° 154: 2-(3-Bromo-7-fluoro-quinolin-6-iloxi)-N-(2-metoxiimino-1,1-dimetil-etil)-butiramida:

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,80 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,74 (1H, d); 7,36 (1H, s, a); 7,31 (1H, s); 7,08 (1H, d); 4,65 (1H, t); 3,80 (3H, s); 2,05-2,14 (2H, m); 1,51 (3H, s); 1,46 (3H, s); 1,09 (3H, t).

Compuesto N° 155: N-[2-(2-Fluoro-etoxiimino)-1,1-dimetil-etil]-2-(3-yodo-quinolin-6-iloxi)-butiramida:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H, s); 8,51 (1H, s); 8,10 (1H, d); 7,49 (1H, d); 7,42 (1H, s); 7,08 (1H, s); 7,01 (1H, s); 4,45-4,67 (3H, m); 4,15-4,25 (2H, m); 2,0-2,12 (2H, m); 1,51 (3H, s); 1,48 (3H, s); 1,09 (3H, t). P.f. 83-84 °C.

Ejemplo 21

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

Los compuestos se analizaron como suspensiones acuosas contra un conjunto de patosistemas de detección selectiva estándar. Los ensayos preventivos se realizaron con aplicación preventiva de 1 o 2 días, es decir se trató a las plantas con los compuestos 1-2 días antes de la inoculación artificial con esporas fúngicas, mientras que para los ensayos curativos la inoculación con esporas fúngicas se realizó 1 o 2 días antes de la aplicación. La aplicación se realizó a 500 l/ha en un dispositivo de aplicación que proporciona cobertura de los lados superior e inferior de las hojas (rociador con soporte de aire de 2 boquillas).

25

Una única evaluación del control de la enfermedad se realizó de 4 a 20 días tras la inoculación, en función del patosistema.

30 Los compuestos se analizaron como suspensiones acuosas contra un conjunto de patosistemas de detección selectiva como se ejemplifica más adelante.

La aplicación foliar se realizó a 500 l/ha en un dispositivo de aplicación que proporciona cobertura de los lados superior e inferior de las hojas (rociador con soporte de aire de 2 boquillas). Los ensayos preventivos se realizaron con aplicación preventiva de 1 o 2 días, es decir se trató a las plantas con los compuestos 1-2 días antes de la inoculación artificial con esporas fúngicas, mientras que para los ensayos curativos la inoculación con esporas fúngicas se realizó 1 o 2 días antes de la aplicación. Una única evaluación del control de la enfermedad se realizó de 4 a 20 días tras la inoculación, en función del patosistema.

35

Ensayos de discos foliares:

Discos foliares de varias especies de plantas (diámetro 14 mm) se cortan de plantas cultivadas en invernadero. Los discos foliares cortados se colocan en placas de múltiples pocillos (formato de 24 pocillos= en agar agua. Inmediatamente después de cortar los discos foliares se rocían con una solución de ensayo.

40

Los compuestos a analizar se preparan como soluciones de DMSO (máx. 10 mg/ml). Justo antes de rociar las soluciones, se diluyen a las concentraciones adecuadas con Tween20 al 0,025 %. Después de secar, se inoculan los discos foliares con una suspensión de esporas del hongo patógeno adecuado.

Después de un tiempo de incubación de 3-7 días tras la inoculación en condiciones definidas (temperatura, pH, luz etc.) de acuerdo con el respectivo sistema de ensayo, la actividad del compuesto de ensayo se evalúa como actividad antifúngica.

45

Ensayos en cultivo líquido:

- Fragmentos de micelios o suspensiones de conidios de un hongo, preparados recientes de cultivos líquidos del hongo o de reservas criogenizadas, se mezclan directamente en caldo nutriente. Soluciones de DMSO del compuesto de ensayo (máx. 10 mg/ml) de diluyen con Tween20 al 0,025 % por un factor de 20 y 10 ml de esta solución se pipetea en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos) y, después, se añade el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas/fragmentos de micelios para dar una concentración final del compuesto analizado. Las placas de ensayo se incuban a 24 °C y a HR del 96 % en oscuridad. La inhibición del crecimiento fúngico se determina fotométricamente tras 2-6 días y se calcula la actividad antifúngica.
- 5
- Ensayos con plantas:
- 10 Alternaria solani / tomate / preventivo (Alternaria en tomate): Plantas de tomate cv. Roter Gnom de 4 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización.
- Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de tomate mediante pulverización una suspensión de esporas de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 22 /18 °C y una HR del 95 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 15 Botrytis cinerea / tomate / preventivo (Botrytis en tomate): Plantas de tomate cv. Roter Gnom de 4 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de tomate mediante pulverización una suspensión de esporas de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 3 días a 20 /18 °C y una HR del 95 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 20 Botrytis cinerea / uva / preventivo (Botrytis en uva): Plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de vid mediante pulverización una suspensión de esporas de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 3 días a 20 °C y una HR del 95 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 25 Blumeria (Erysiphe) graminis / cebada / preventivo (mildiu pulverulento de la cebada): Plantas de cebada cv. Regina de 1 semana se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización.. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de cebada mediante agitación de las plantas infectadas con mildiu pulverulento por encima de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 6 días a 20 /18 °C (día/noche) y una HR del 60% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 30 Blumeria (Erysiphe) graminis / trigo / preventivo (mildiu pulverulento del trigo): Plantas de cebada cv. Arina de 1 semana se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo diseminando esporas de mildiu sobre las plantas de ensayo en una cámara de inoculación. Tras un periodo de incubación de 6 días a 20 /18 °C (día/noche) y una HR del 60% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 35 Blumeria (Erysiphe) graminis / trigo / curativo (mildiu pulverulento del trigo): Dos días antes de la aplicación a plantas de trigo cv. Aria de 1 semana se inocularon con esporas de mildiu diseminadas sobre las plantas de ensayo en una cámara de inoculación. Las plantas inoculadas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Tras un periodo de incubación de 6 días a 20 /18 °C (día/noche) y una HR del 60% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 40 Glomerella lagenarium (Colletotrichum lagenarium) / pepino / preventivo: Plantas de pepino cv. Wisconsin de 1 semana se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas (1 x 10⁵ esporas/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 30 horas en oscuridad a 23 °C y una HR del 100%, las plantas se conservaron durante 6 días a 23/21 °C (día/noche) y a una HR del 70 % en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 7 días después de la inoculación.
- 45 Phytophthora infestans / tomate / preventivo (tizón tardío del tomate): Plantas de tomate cv. Roter Gnom de 3 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 50 Phytophthora infestans / tomate / curativo (tizón tardío del tomate): Un día antes de la aplicación a plantas de tomate Roter Gnom de 3 semanas se inocularon con una suspensión de esporangios sobre las plantas de ensayo.. Las plantas inoculadas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 55 Phytophthora infestans / tomate / duradero (tizón tardío del tomate): Plantas de tomate cv. Roter Gnom de 3 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. . Seis días después de

la aplicación se inoculó en las plantas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

5 Phytophthora infestans / patata / preventivo (tizón tardío de la patata): Plantas de patata cv. Bintje de 2 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

10 Phytophthora infestans / patata / curativo (tizón tardío de la patata): Un día antes de la aplicación, se inoculó en las plantas de patata cv. Bintje de 2 semanas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Las plantas inoculadas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

15 Phytophthora infestans / patata / duradero (tizón tardío de la patata): Plantas de patata cv. Bintje de 2 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización.

Seis días después de la aplicación se inoculó en las plantas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

20 Plasmopara viticola / uva / preventivo (mildiu pulverulento de la uva): Plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de vid mediante pulverización una suspensión de esporangios en la parte inferior de las hojas de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 6 días a 22 °C y una HR del 100% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

25 Plasmopara viticola / uva / curativo (mildiu pulverulento de la uva): Un día antes de la aplicación se inoculó en las plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas mediante pulverización una suspensión de esporangios en la parte inferior de las hojas de las plantas de ensayo. Las plantas de vid inoculadas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Tras un periodo de incubación de 6 días a 22 /18 °C y una HR del 100% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

30 Plasmopara viticola / uva / duradero (mildiu pulverulento de la uva): Plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Seis días después de la aplicación se inoculó en las plantas de vid mediante pulverización una suspensión de esporangios en la parte inferior de las hojas de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 6 días a 22 °C y una HR del 100% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

35 Podosphaera leucotricha / manzana / preventivo (mildiu pulverulento de la manzana): Plántulas de manzano cv. McIntosh de 5 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de manzano mediante agitación de las plantas infectadas con mildiu pulverulento de la manzana por encima de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 7 días a 22 y una HR del 60% en invernadero con un régimen lumínico de 14/10 horas (luz/oscuridad) se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

40 Puccinia recondita/ trigo / preventivo (podredumbre marrón del trigo): Plantas de trigo cv. Arina de 1 semana se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas (1×10^5 esporas/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 1 día a 20 °C y una HR del 95%, las plantas se conservaron durante 10 días a 20/18 °C (día/noche) y a una HR del 60% en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.

45 Puccinia recondita/ trigo / curativo (podredumbre marrón del trigo): Dos días antes de la aplicación a plantas de trigo cv. Arina de 1 semana se inocularon rociando una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 1 día a 20 °C y una HR del 95% y durante 1 día a 20 °C y una HR del 60 % en invernadero, las plantas inoculadas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Tras un periodo de incubación adicional de 8 días a 20 /18 °C (día/noche) y una HR del 60% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

Puccinia recondita/ trigo / duradero (podredumbre marrón del trigo): Plantas de trigo cv. Arina de 1 semana se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización.

55 Ocho días después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 1 día a 20 °C y una HR del 95%, las plantas se conservaron durante 10 días a 20 °C y a una HR del 60% en invernadero. El

porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.

5 Magnaporthe grisea (*Pyricularia oryzae*) / arroz / preventivo (añublo del arroz): Plantas de arroz cv. Koshihikari de 3 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de arroz mediante pulverización una suspensión de esporas (1×10^5 conidios/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 6 días a 25 °C y una HR del 95 % se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

10 *Mycosphaerella arachidis* (*Cercospora arachidicola*) / cacahuete / preventivo: Plantas de cacahuete cv. Georgia Green de 3 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas (350.000 esporas/ml) en la parte inferior de la superficie de la hoja. Tras un periodo de incubación de 4 días bajo campana de plástico a 23 °C y una HR del 100%, las plantas se conservaron a 23/20 °C (día/noche) y a una HR del 70 % en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11-12 días después de la inoculación.

15 *Mycosphaerella arachidis* (*Cercospora arachidicola*) / cacahuete / curativo: Plantas de cacahuete cv. Georgia Green de 3 semanas fueron inoculadas mediante pulverización una suspensión de esporas (350.000 esporas/ml) en la parte inferior de la superficie de la hoja. Tras un periodo de incubación de 1 día a 23 °C y una HR del 100%, las plantas inoculadas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización.

20 Tras un periodo de incubación de 3 días bajo campana de plástico a 23 °C y una HR del 100%, las plantas se conservaron a 23/20 °C (día/noche) y a una HR del 70 % en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11-12 días después de la inoculación.

25 *Pyrenophora teres* (*Helminthosporium teres*) / cebada/ preventivo (mancha en red de la cebada): Plantas de cebada cv. Regina de 1 semana se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Dos días después de la aplicación se inoculó en las plantas de cebada mediante pulverización una suspensión de esporas ($2,6 \times 10^4$ conidios/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 20 /18 °C y una HR del 95 % se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

30 *Septoria tritici* / trigo / preventivo (mancha foliar del trigo): Plantas de trigo cv. Riband de 2 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas (10^6 conidios/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 1 día a 22 °C/21 °C y una HR del 95%, las plantas se conservaron a 22/21 °C y a una HR del 70% en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 16-18 días después de la inoculación.

35 *Uncinula necator*/ uva/ preventivo (mildiu pulverulento de la uva): Plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de vid mediante agitación de las plantas infectadas con mildiu pulverulento de la uva por encima de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 7 días a 24/22 °C y una HR del 70% en invernadero con un régimen lumínico de 14/10 horas (luz/oscuridad) se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

40 *Venturia inaequalis*/ manzana / preventivo (costra de la manzana): Plántulas de manzano cv. McIntosh de 3 semanas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Un día después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas ($3,5 \times 10^5$ conidios/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 20 °C y una HR del 95%, las plantas se conservaron a 20 °C/19 °C y a una HR del 60% en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.

45 *Venturia inaequalis*/ manzana / curativo (costra de la manzana): Dos días antes de la aplicación se inoculó en las plántulas de manzano cv. McIntosh de 3 semanas mediante pulverización una suspensión de esporas ($3,5 \times 10^5$ conidios/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 2 días a 20 °C y una HR del 95%, las plantas se trataron con el compuesto de ensayo formulado en una cámara de pulverización. Las plantas de manzano se mantuvieron a 20 °C/19 °C y una HR del 60 % en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.

50 Procedimientos de detección selectiva Aplicación por empapamiento:

Blumeria (*Erysiphe*) *graminis* / trigo / empapado del suelo (mildiu pulverulento del trigo):

55 En cada maceta (volumen de tierra: 40 ml) con plantas de trigo cv. Arina de 1 semana se vertieron 4 ml de la solución del compuesto. Cuatro días después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo diseminando esporas de mildiu sobre las plantas de ensayo en una cámara de inoculación. Tras un periodo de incubación adicional de 6 días a 20 /18 °C (día/noche) y una HR del 60% en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.

- 5 Phytophthora infestans / tomate / empapado del suelo (tizón tardío del tomate): En cada maceta (volumen de tierra: 40 ml) con plantas de tomate cv. Roter Gnom de 3 semanas se vertieron 4 ml de la solución del compuesto. Cuatro días después de la aplicación se inoculó en las plantas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 10 Phytophthora infestans / patata / empapado del suelo (tizón tardío de la patata): En cada maceta (volumen de tierra: 40 ml) con plantas de patata cv. Bintje de 2 semanas se vertieron 4 ml de la solución del compuesto. Cuatro días después de la aplicación se inoculó en las plantas mediante pulverización una suspensión de esporangios de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 4 días a 18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 15 Plasmopara viticola / uva / empapado de suelo (mildiu pulverulento de la uva): En cada maceta (volumen de tierra: 40 ml) con plántulas de vid cv. Gutedel de 5 semanas se vertieron 4 ml de la solución del compuesto. Tres días después de la aplicación se inoculó en las plantas de vid mediante pulverización una suspensión de esporangios en la parte inferior de las hojas de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 6 días a 22 /18 °C y una HR del 100 % en invernadero se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 20 Puccinia recondita/ trigo / empapado del suelo (podredumbre marrón del trigo): En cada maceta (volumen de tierra: 40 ml) con plantas de trigo cv. Arina de 1 semana se vertieron 4 ml de la solución del compuesto. Tres días después de la aplicación se inoculó en las plantas de trigo mediante pulverización una suspensión de esporas (1×10^5 uredosporas/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 1 día a 20 °C y una HR del 95%, las plantas se conservaron durante 10 días a 20/18 °C (día/noche) y a una HR del 60% en invernadero. El porcentaje de área de la hoja cubierta por enfermedad se evaluó 11 días después de la inoculación.
- 25 Magnaporthe grisea (Pyricularia oryzae) / arroz / empapado del suelo (añublo del arroz): En cada maceta (volumen de tierra: 40 ml) con plantas de arroz cv. Koshihikari de 3 semanas se vertieron 4 ml de la solución del compuesto. Cuatro días después de la aplicación se inoculó en las plantas de arroz mediante pulverización una suspensión de esporas (1×10^5 conidios/ml) sobre de las plantas de ensayo. Tras un periodo de incubación de 6 días a 25 /18 °C y una HR del 95 % se evaluó el porcentaje del área de la hoja cubierta por enfermedad.
- 30 Pythium ultimum / algodón (caída de la plántula de algodón): Una cantidad definida de micelios de *P. ultimum* se mezcla con un suelo previamente esterilizado. Tras la aplicación del tratamiento formulado para semillas sobre las semillas de algodón (cv. Sure Grow 747), las semillas se siembran a 2 cm de profundidad en el suelo infectado. El ensayo se incuba a 18 °C hasta que emergen las plántulas. A partir de este momento, el ensayo se mantiene a 22 °C y con un periodo de luz de 14 horas. La evaluación se realiza evaluando la emergencia y el número de plantas que se marchitan y mueren. Los compuestos siguientes dieron un control de al menos un 15 % de *Pythium ultimum* sobre las semillas de algodón: 15, 38, 50, 59, 61, 76, 131.
- 35 *Plasmopara halstedii* / girasol (mildiu lanoso del girasol): Tras la aplicación de los tratamientos para semillas formulados, las semillas de girasol se siembran a una profundidad de 1,5 cm en el suelo estéril. El ensayo se mantiene a 22 °C con un periodo de luz de 14 horas. Tras 2 días, sobre la superficie del suelo, cerca de las semillas en germinación, se deposita con una pipeta una suspensión de esporas (1×10^5 zoosporas/ml) de *Plasmopara halstedii*. Tras 16 días, el ensayo se incuba con una humedad elevada y el número de plantas infectadas se evalúa 2 días después.
- 40 Con los procedimientos que se describen más adelante se analizaron los compuestos en un ensayo con discos foliares. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua hasta 200 ppm. En el caso del ensayo con *Pythium ultimum*, se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua hasta 20 ppm.
- 45 *Erysiphe graminis f.sp. tritici* (mildiu pulverulento del trigo): Segmentos de hojas de trigo se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 50 *Puccinia recondita f.sp. tritici* (podredumbre marrón del trigo): Segmentos de hojas de trigo se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto nueve días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 55 *Septoria nodorum* (mancha de la gluma del trigo): Segmentos de hojas de trigo se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

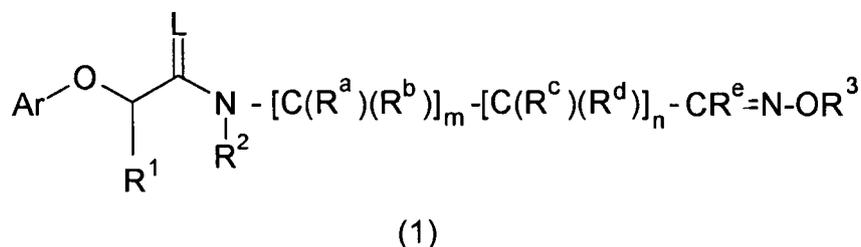
- 5 *Pyrenophora teres* (mancha en red de la cebada): Segmentos de hojas de cebada se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 10 *Pyricularia oryzae* (añublo del arroz): Segmentos de hojas de arroz se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 15 *Botrytis cinerea* (moho gris): Segmentos de hojas de judía se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 20 *Phytophthora infestans* (tizón tardío de la patata en tomate): Segmentos de hojas de tomate se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 25 *Plasmopara viticola* (mildiu lanoso de la vid): Segmentos de hojas de vid se colocaron en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de dejar secar completamente, durante entre 12 y 24 horas, en los discos foliares se inoculó una suspensión de esporas del hongo. Tras una incubación adecuada se evaluó la actividad de un compuesto siete días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.
- 30 *Septoria tritici* (mancha foliar): Conidios del hongo de una reserva criogénica se mezclaron directamente en caldo de nutriente (caldo de dextrosa-patata PDB). Después de depositar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente tras 72 horas.
- 35 *Fusarium culmorum* (podredumbre de la raíz): Conidios del hongo de una reserva criogénica se mezclaron directamente en caldo de nutriente (caldo de dextrosa-patata PDB). Después de depositar una solución (DMSO) de los compuestos de ensayo en una placa de microtitulación (formato de 96 pocillos), se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. Las placas de ensayo se incubaron a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente tras 48 horas.
- 40 *Pythium ultimum* (caída de la plántula): Fragmentos de micelos del hongo, preparados a partir de un cultivo líquido fresco, se mezclaron en caldo de dextrosa-agar. Una solución del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido se diluyó con agua hasta 20 ppm, después de depositó en una placa de microtitulación de 96 pocillos y se añadió el caldo nutriente que contiene las esporas fúngicas. La placa de ensayo se incubó a 24 °C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente tras 48 horas.
- 45 Los compuestos siguientes de los Ejemplos anteriores dieron un control de al menos el 60 % de la siguiente infección fúngica sobre los patógenos indicados a 200 ppm:
- Plasmopara viticola*, 2, 3, 4, 5, 8, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 23, 28, 29, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 104, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 155;
- 50 *Phytophthora infestans*, compuestos 2, 3, 4, 5, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 19,23,26, 27,29,31,32,37,38,41,42,45, 46, 49, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 91, 92, 93, 94, 95, 101, 104, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 130, 131, 132, 134, 138, 139, 140,141,142,143,144,145,146,147,148,150,151,152,153,154,155; *Erysiphe graminis f.sp. tritici*, compuestos 2, 3, 4, 5, 7, 13, 15, 16, 17, 19, 23, 26, 29, 31, 32, 36, 37, 38, 41, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 85, 90, 92, 93, 94, 95, 101, 102, 104, 105, 108, 114,115, 117, 118, 119, 120, 130, 131, 132, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155; *Botrytis cinerea*, compuestos 13, 33, 39, 40, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 90, 91, 95, 96, 97, 99, 106, 108, 121, 122, 123, 129, 145, 149; *Pyricularia oryzae*, compuestos 2, 15,16, 27, 31, 45, 116, 117,118, 119, 120; *Puccinia recondita asp. tritici*, compuestos 5, 32, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 69, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 93, 94, 95, 111, 117, 118, 119, 120,134, 135, 138, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 155; *Septoria nodorum*, compuestos 2, 5, 17, 23, 26, 29, 34, 38,42,45,46,48, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 93, 94, 95, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119,

5 120, 124, 130, 131, 132, 134, 135, 138, 139, 145, 146, 147, 148, 154, 155; *Septoria tritici*, compuestos 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155; *Fusarium culmorum*, compuestos 2, 23, 26, 29, 31, 32, 48, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 61, 64, 65, 66, 69, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 93, 94, 95, 105, 111, 112, 113, 114, 115, 134, 139, 141, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 153, 155;

10 Los compuestos siguientes de los Ejemplos anteriores dieron un control de al menos el 60 % de la siguiente infección fúngica a 200 ppm: *Pythium ultimum*, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 23, 29, 31, 32, 35, 41, 44, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 101, 102, 105, 108, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 127, 128, 130, 131, 132, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153.

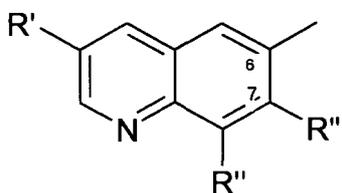
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1)



en la que

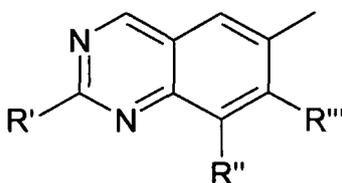
5 Ar es un radical de la fórmula



en la que

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, trialkilsililetinilo o 3-hidroxi-3-metil-but-1-in-1-ilo, y

10 R'' y R''' son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o halógeno, o Ar es un radical de la fórmula



en la que

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquino C₂₋₄, y

R'' y R''' son, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo o halógeno, L es O o S;

15 R¹ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄, o alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi (C₁₋₄) o cicloalcoxi C₃₋₄ o alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfinilo o alquil C₁₋₄-sulfonilo, o haloalquiltio(C₁₋₄), haloalquil (C₁₋₄)-sulfinilo o haloalquil (C₁₋₄)-sulfonilo o cicloalquiltio C₃₋₄, cicloalquil C₃₋₄-sulfinilo o cicloalquil C₃₋₄-sulfonilo;

20 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₄, alqueno C₂₋₈, cianoalquilo(C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄) o benciloxialquilo(C₁₋₄), en los que el anillo fenilo del resto bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

R^a es hidrógeno o metilo y R^b es hidrógeno, metilo, ciano, etinilo, metoximetil, aliloximetil o propargiloximetil,

R^c y R^d son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, hidroxil, alcoxi C₁₋₄ o alcoxycarbonilo C₁₋₄, o

25 R^a junto con R^b, o R^c junto con R^d puede unirse para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre azufre, oxígeno, nitrógeno y NR^o, en el que R^o es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido,

R^e es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo, tienilmetilo o piridilmetilo,

30 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno, alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alqueno C₃₋₅-alquilo (C₁₋₄), alquino C₃₋₅-alquilo (C₁₋₄), arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

m es 1,

n es 0, 1 o 2, y

35 sales y N-óxidos de los compuestos de la fórmula (1),

con la condición de que cuando Ar sea un grupo quinolin-6-ilo y R¹ sea alquiltio C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfinilo o alquil C₁₋₄-

sulfonilo, o haloalquiltio (C₁₋₄), haloalquil (C₁₋₄)-sulfinilo o haloalquil (C₁₋₄)-sulfonilo, o cicloalquiltio C₃₋₄, cicloalquil C₃₋₄-sulfinilo o cicloalquil C₃₋₄-sulfonilo, entonces la posición 7 del quinolin-6-ilo está sin sustituir.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi (C₁₋₄), alquiltio C₁₋₄ o haloalquiltio (C₁₋₄).
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₄, alqueno C₂₋₈, cianoalquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄).
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno, alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₄ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁₋₃-alquilcarbonilo (C₁₋₃).
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^e es hidrógeno, n es 1 y R^c y R^d son hidrógeno.
6. Un compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el R^e es hidrógeno y n es 0.
8. Una composición fungicida que comprende una cantidad con eficacia fungicida de un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, un vehículo o diluyente del mismo adecuados y, opcionalmente, un compuesto fungicida adicional.
- 15 9. Un procedimiento de combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende aplicar una cantidad con eficacia fungicida de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con la reivindicación 8 a una planta, a una semilla de una planta, a la localización de la planta o semilla o en el suelo o cualquier otro medio de crecimiento de la planta.