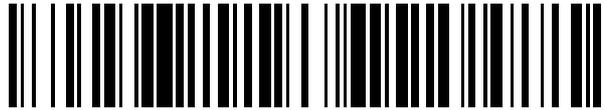


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 750**

51 Int. Cl.:

A01N 43/56 (2006.01)
C07D 411/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2004 E 04804477 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1694649**

54 Título: **Derivados de 2-piridinileticarboxamida y su uso como fungicidas**

30 Prioridad:

19.12.2003 EP 03356206

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.04.2014

73 Titular/es:

**BAYER S.A.S. (100.0%)
16 rue Jean-Marie Leclair
69009 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**COQUERON, PIERRE-YVES;
DESBORDES, PHILIPPE;
MANSFIELD, DARREN JAMES;
RIECK, HEIKO;
GROSJEAN-COURNOYER, MARIE-CLAIRE;
VILLIER, ALAIN y
GENIX, PIERRE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 457 750 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 2-piridiniletancarboxamida y su uso como fungicidas

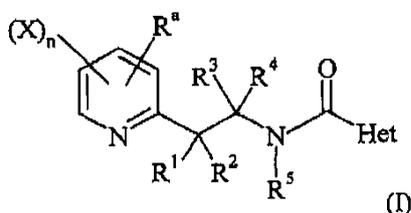
La presente invención se refiere a novedosos derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida, a su procedimiento de preparación, a su uso como fungicidas, particularmente en forma de composiciones fungicidas, y a procedimientos para el control de hongos fitopatógenos y a plantas que usan dichos compuestos o sus composiciones.

La solicitud de patente internacional WO 01/11965 desvela una amplia familia de compuestos fungicidas. No hay divulgación específica de derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida.

Es siempre de gran interés en el campo de los productos agroquímicos usar compuestos pesticidas más activos que los compuestos ya conocidos por el experto en la materia, por medio de los cuales pueda usarse menos compuesto mientras que se retiene eficacia equivalente.

Los inventores presentes han encontrado ahora una nueva familia de compuestos que muestran actividad fungicida potenciada con respecto a la familia conocida general de tales compuestos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I)



en la que:

- n es 1, 2 ó 3;
- R^a es un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₆ o un haloalquilo C₁-C₆;
- R¹, R², R³ y R⁴ se eligen, independientemente de los otros, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C₁-C₆-carbonilamino, un fenilcarbonilamino, un grupo 2,6 diclorofenil-carbonilamino o un grupo fenilo;
- con la condición de que cuando tres de los cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ sean un átomo de hidrógeno, entonces el cuarto sustituyente no sea un átomo de hidrógeno;
- R⁵ se elige de un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆,
- Het representa un heterociclo no condensado con 5, 6 ó 7 miembros con uno, dos o tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, estando Het ligado por un átomo de carbono y estando al menos sustituido en la posición orto;

así como sus sales, N-óxidos, complejos metálicos, complejos metaloídicos e isómeros ópticamente activos.

En el contexto de la presente invención:

- halógeno significa flúor, bromo, cloro o yodo;
- heteroátomo significa N, O o S;
- carboxi significa -C(=O)OH;
- carbonilo significa -C(=O)-;
- carbamoilo significa -C(=O)NH₂;
- N-hidroxycarbamoilo significa -C(=O)NHOH;

un grupo alquilo, un grupo alquenilo y un grupo alquinilo, además de restos que contienen estos términos, pueden ser

lineales o ramificados.

En el contexto de la presente invención, también tiene que entenderse que en el caso de radicales amino di-sustituido y de carbamoilo di-sustituido, los dos sustituyentes pueden formar junto con el átomo de nitrógeno que llevan un anillo heterocíclico saturado que contiene 3 a 7 átomos.

5 Según la presente invención, el 2-piridilo puede estar sustituido en cualquier posición con $(X)_n$ y R^a , en la que X, R^a y n son como se han definido anteriormente. Preferentemente, la presente invención se refiere a derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I) en la que las diferentes características pueden elegirse solas o en combinación como:

- con respecto a n, n es 1 ó 2. Más preferentemente, n es 1.

10 - con respecto a X, X se elige preferentemente de un átomo de halógeno. Más preferentemente, X es cloro;

- con respecto a R^a , R^a se elige preferentemente como $-CF_3$;

- con respecto a las posiciones en las que el 2-piridilo está sustituido, el 2-piridilo está sustituido en la posición 3 y/o 5. Más preferentemente, el 2-piridilo está sustituido en la posición 3 con X y en la posición 5 con Y.

Incluso más preferentemente, el 2-piridilo está sustituido en la posición 3 con -Cl y en la posición 5 con $-CF_3$.

15 Según la presente invención, los dos átomos de carbono y el átomo de nitrógeno de la "parte etilamida" del compuesto de fórmula (I) se sustituyen respectivamente con R^1 y R^2 , R^3 y R^4 , y R^5 , siendo al menos uno de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 diferente de hidrógeno. Preferentemente, la presente invención también se refiere a derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I) en la que las siguientes características pueden elegirse solas o en combinación como:

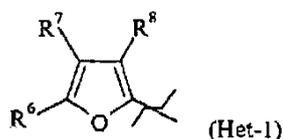
20 - con respecto a R^1 y R^2 , R^1 y R^2 pueden elegirse, independientemente entre sí, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C_1-C_6 -carbonilamino o un grupo fenilo. Más preferentemente, R^1 y R^2 pueden elegirse, independientemente entre sí, de un átomo de halógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un alquil C_1-C_6 -carbonilamino.

25 - con respecto a R^3 y R^4 , R^3 y R^4 pueden elegirse, independientemente entre sí, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C_1-C_6 -carbonilamino o un grupo fenilo. Más preferentemente, R^3 y R^4 pueden elegirse, independientemente entre sí, de un átomo de halógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo fenilo.

30 - con respecto a R^5 , R^5 puede elegirse de un átomo de hidrógeno o un cicloalquilo C_3-C_7 .

Según la presente invención, "Het" del compuesto de fórmula general (I) puede ser un heterociclo de cinco miembros de anillo. Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención en los que Het es un heterociclo de cinco miembros incluyen:

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-1)

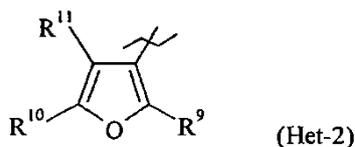


en la que:

- R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo nitro, un alquilo C_1-C_4 o un haloalquilo C_1-C_4 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y

40 - R^8 puede ser un átomo de halógeno, un grupo nitro, un alquilo C_1-C_4 o un haloalquilo C_1-C_4 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-2)

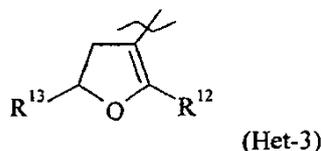


en la que:

- R⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 5 - R¹⁰ y R¹¹ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;

a condición de que R⁹ y R¹¹ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

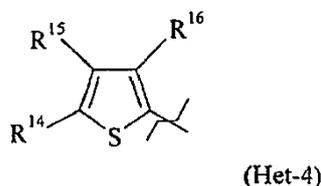
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-3)



10 en la que:

- R¹² puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R¹³ puede ser un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

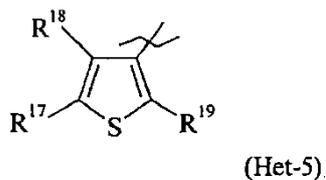
15 * Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-4)



en la que:

- R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquiltio C₁-C₄, un alquil C₁-C₄-sulfonilo, un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄ o un piridilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄; y
- R¹⁶ puede ser un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-5)



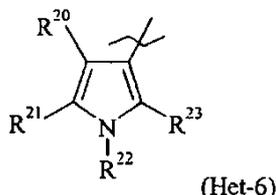
25 en la que:

- R¹⁷ y R¹⁸ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄, un alquiloxi C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R¹⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que

tiene 1 a 5 átomos de halógeno;

a condición de que R¹⁸ y R¹⁹ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-6)



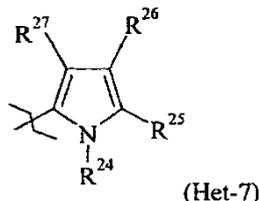
5 en la que:

- R²⁰ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- R²¹ y R²³ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y

- 10 - R²² puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un hidroxialquilo C₁-C₄, un alquil C₁-C₄-sulfonilo, un di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, un alquil C₁-C₆-carbonilo, un fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄, o un benzoilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄;

15 a condición de que R y R²³ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-7)



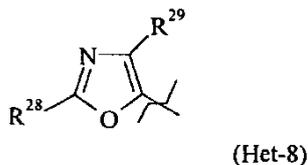
en la que:

- 20 - R²⁴ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un hidroxialquilo C₁-C₄, un alquil C₁-C₄-sulfonilo, un di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, un alquil C₁-C₆-carbonilo, un fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄, o un benzoilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄; y

- 25 - R²⁵, R²⁶ y R²⁷ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un alquil C₁-C₄-carbonilo;

a condición de que R²⁴ y R²⁷ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-8)

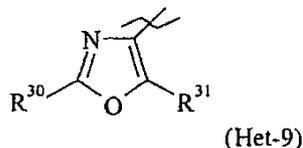


30 en la que:

- R²⁸ puede ser un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₄; y

- R²⁹ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

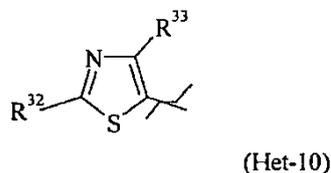
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-9)



5 en la que:

- R³⁰ puede ser un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₄; y
- R³¹ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-10)



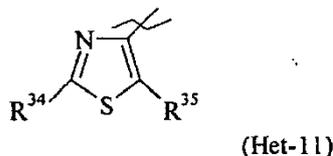
10

en la que:

- R³² puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un alquil C₁-C₄-amino, a di-(alquil C₁-C₄)amino, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄; y

- R³³ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-11)

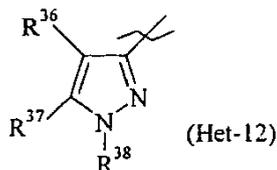


en la que:

- R³⁴ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un alquil C₁-C₄-amino, un di-(alquil C₁-C₄)amino, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y

- R³⁵ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

25 * Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-12)



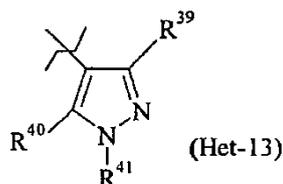
en la que:

- R³⁶ puede ser un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un cicloalquilo C₃-C₆, un alcoxi C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5

átomos de halógeno, un alquiltio C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un grupo aminocarbonilo o un aminocarbonil-alquilo C₁-C₄;

- R³⁷ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un alquilo C₁-C₄, un alcoxi C₁-C₄ o un alquiltio C₁-C₄; y
- 5 - R³⁸ puede ser un átomo de hidrógeno, un fenilo, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un hidroxil-alquilo C₁-C₄, un alquilenilo C₂-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆, un alquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o un haloalcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-13)



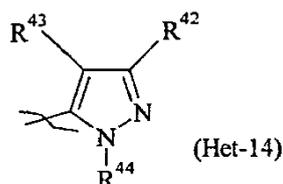
10

en la que:

- R³⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un cicloalquilo C₃-C₆, un alcoxi C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquiltio C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un aminocarbonilo o un aminocarbonil-alquilo C₁-C₄;
- 15 - R⁴⁰ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un alcoxi C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un alquiltio C₁-C₄;
- R⁴¹ puede ser un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un hidroxil-alquilo C₁-C₄, un alquilenilo C₂-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆, un alquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄, un alcoxi C₁-C₄-alquilo o un grupo nitro;
- 20

a condición de que R³⁹ y R⁴⁰ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-14)



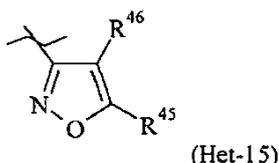
25

en la que:

- R⁴² puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un cicloalquilo C₃-C₆, un alcoxi C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquiltio C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un aminocarbonilo o un aminocarbonil-alquilo C₁-C₄;
- 30 - R⁴³ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- R⁴⁴ puede ser un átomo de hidrógeno, un fenilo, un bencilo, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un hidroxil-alquilo C₁-C₄, un alquilenilo C₂-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆, un alquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- 35

a condición de que R⁴³ y R⁴⁴ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

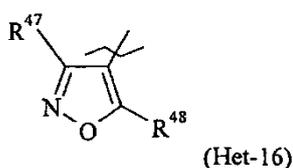
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-15)



en la que:

- R⁴⁵ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- 5 - R⁴⁶ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

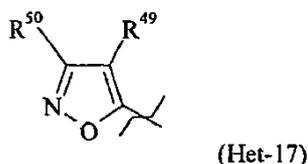
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-16)



- 10 en la que R⁴⁷ y R⁴⁸ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄, o un heterociclilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄;

a condición de que R⁴⁷ y R⁴⁸ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

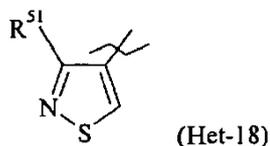
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-17)



- 15 en la que:
- R⁴⁹ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno. y
 - R⁵⁰ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

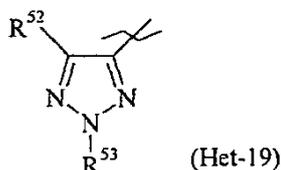
- 20

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-18)



en la que R⁵¹ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

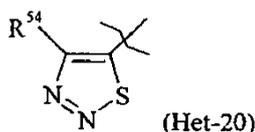
- 25 * Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-19)



en la que:

- R⁵² puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R⁵³ puede ser un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, o un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄.

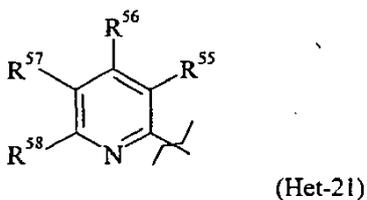
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-20)



en la que R⁵⁴ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

Según la presente invención, "Het" del compuesto de fórmula general (I) puede ser un heterociclo de seis miembros de anillo. Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención en los que Het es un heterociclo de seis miembros incluyen:

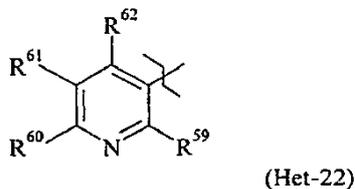
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-21)



en la que:

- R⁵⁵ puede ser un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C₁-C₄-sulfinilo o un alquil C₁-C₄-sulfonilo.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-22)

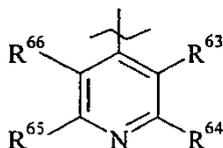


en la que:

- R⁵⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₅, un alqueniltio C₂-C₅, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄, o un feniltio opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄;
- R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶², que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₄, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C₁-C₄-sulfinilo, un alquil C₁-C₄-sulfonilo o una N-morfolina opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄, o un tienilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₄;

a condición de que R⁵⁹ y R⁶² no sean ambos un átomo de hidrógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-23)

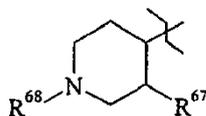


(Het-23)

5 en la que R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C₁-C₄-sulfínilo o un alquil C₁-C₄-sulfonilo;

a condición de que R⁶³ y R⁶⁶ no sean ambos un átomo de hidrógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-24)



(Het-24)

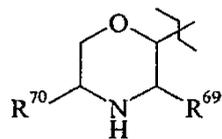
10

en la que:

- R⁶⁷ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- R⁶⁸ puede ser un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₆-carbonilo, un bencilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un benciloxicarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un heterociclilo.

15

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-25)



(Het-25)

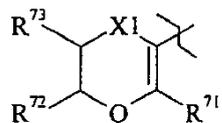
en la que:

- R⁶⁹ puede ser un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi C₁-C₄, un alquiltio C₁-C₄, un haloalquiltio C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un haloalcoxi C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- R⁷⁰ puede ser un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₄, un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un bencilo.

20

25

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-26)



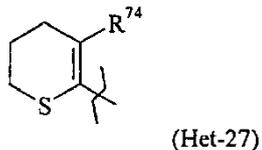
(Het-26)

en la que:

- X¹ puede ser un átomo de azufre, -SO-, -SO₂- o -CH₂-;
- R⁷¹ puede ser un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R⁷² y R⁷³ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₄.

30

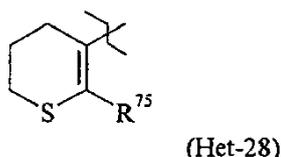
* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-27)



en la que:

- R⁷⁴ puede ser un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;

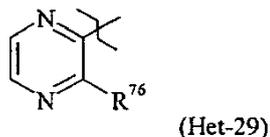
5 * Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-28)



en la que:

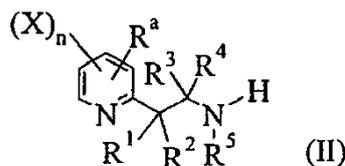
- R⁷⁵ puede ser un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

* Het representa un heterociclo de fórmula general (Het-29)

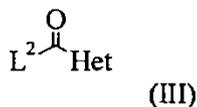


10 en la que R⁷⁶ puede ser un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₄ o un haloalquilo C₁-C₄ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno.

15 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-piridina de fórmula general (II) o una de sus sales:



en la que X, n, R^a, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente; con un derivado de ácido carboxílico de fórmula general (III)



20 en la que:

- Het es como se han definido anteriormente; y
- L² es un grupo saliente elegido de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, -OR⁷⁷, -OCOR⁷⁷, siendo R⁷⁷ un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un bencilo, 4-metoxibencilo, pentafluorofenilo o un grupo de fórmula

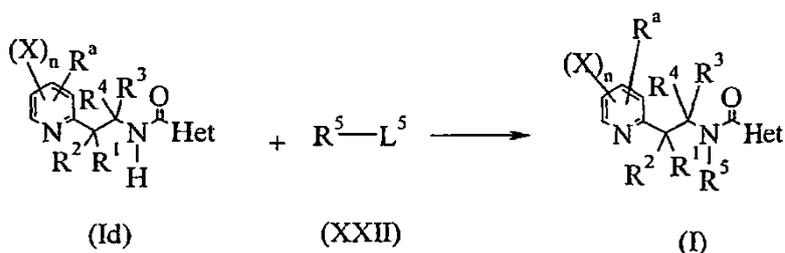


en presencia de un catalizador y, si L² es un grupo hidroxilo, en presencia de un agente de condensación.

El procedimiento según la presente invención se realiza en presencia de un catalizador. Catalizadores adecuados pueden elegirse como 4-dimetil-aminopiridina, 1-hidroxi-benzotriazol o dimetilformamida.

En el caso de que L^2 sea un grupo hidroxilo, el procedimiento según la presente invención se realiza en presencia de agente de condensación. Agentes de condensación adecuados pueden elegirse como formador de haluro de ácido tal como fosgeno, tribromuro fosforoso, tricloruro fosforoso, pentacloruro fosforoso, óxido de tricloruro fosforoso o cloruro de tionilo; formador de anhídrido tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de metanosulfonilo; carbodiimidias tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) u otros agentes de condensación habituales, tales como pentóxido de fosforoso, ácido polifosfórico, N,N'-carbonil-diimidazol, 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), trifenilfosfina/tetraclorometano, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado o hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio.

Si R^5 es un átomo de hidrógeno, el procedimiento anteriormente mencionado para la preparación del compuesto de fórmula general (I) puede completarse opcionalmente por otra etapa según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

- 15 - $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^a, X, n$ y Het son como se han definido anteriormente;
- L^5 es un grupo saliente elegido de un átomo de halógeno, un 4-metilfenilsulfoniloxi o un metilsulfoniloxi;

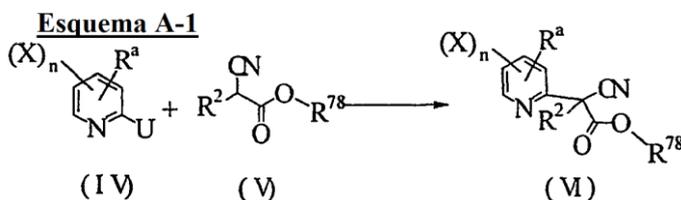
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (Id) con un compuesto de fórmula general (XXII) para proporcionar un compuesto de fórmula general (I).

20 Dependiendo de la definición de R^1, R^2, R^3, R^4 o R^5 , derivados de amina de fórmula general (II) pueden prepararse por diferentes procedimientos. Un ejemplo (A) de un procedimiento tal puede ser cuando:

- R^a, R^2, X, n son como se han definido anteriormente;
- R^1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 ; y
- R^3, R^4, R^5 son átomos de hidrógeno;

entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- 25 - una primera etapa según el esquema de reacción A-1:



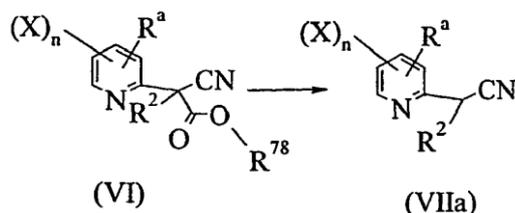
en el que:

- R^a, R^2, X y n son como se han definido anteriormente;
- R^{78} es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- 30 - U es un grupo saliente elegido de un halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfonato o un haloalquil C_1-C_6 -sulfonato;

que comprende la arilación de un derivado de cianoacetato de fórmula general (V) por un derivado de piridina de fórmula general (IV), para proporcionar un derivado de 2-(piridil)cianoacetato de fórmula general (VI), en presencia de una base, a una temperatura de 0°C a 200°C ;

- una segunda etapa según el esquema de reacción A-2:

Esquema A-2



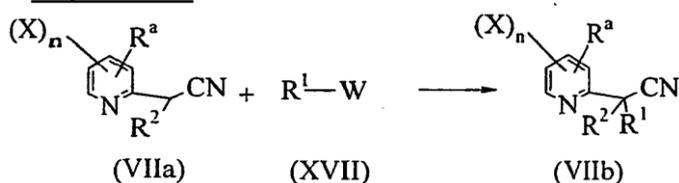
en el que:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^{78} es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

5 que comprende una hidrólisis básica, una hidrólisis ácida o un desplazamiento por un haluro de un compuesto de fórmula general (VI), en el mismo recipiente o un recipiente diferente, para proporcionar, tras el calentamiento a una temperatura de 40 °C a reflujo, un derivado de 2-piridilacetoniitrilo de fórmula general (VIIa);

- una tercera etapa según el esquema de reacción A-3:

Esquema A-3



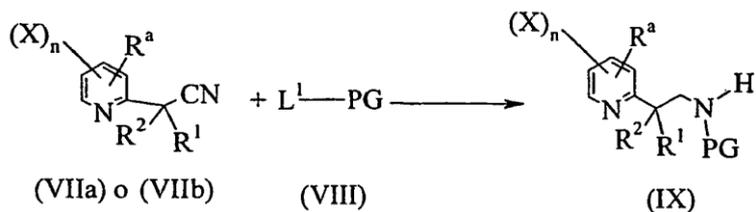
10 en el que:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^1 es un alquilo C_1-C_6 ;
- W es un átomo de halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfonato, un haloalquil C_1-C_6 -sulfonato o un 4-metilfenilsulfonato;

15 que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula general (VIIa) por un reactivo de fórmula general (XVII) para proporcionar un compuesto de fórmula general (VIIb);

- una cuarta etapa según el esquema de reacción A-4:

Esquema A-4



en el que:

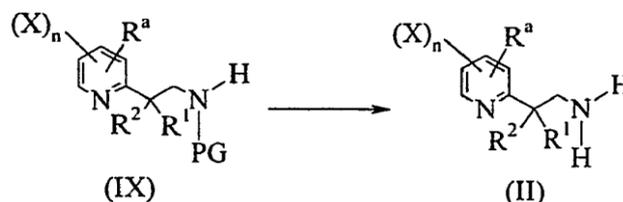
- 20 - R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 ;
- L^1 es un grupo saliente elegido de un grupo $-OR^{77}$ o un grupo $-OCOR^{77}$, siendo R^{77} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- 25 - PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-COOR^{77}$ o un grupo $-COR^{77}$, siendo R^{77} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende la reducción, mediante hidrogenación o por un donante de hidruro, de un compuesto de fórmula

general (VIIa) o (VIIb), en presencia de un catalizador y en presencia de un compuesto de fórmula general (VIII), para producir un compuesto de fórmula general (IX), a una temperatura de 0 °C a 150 °C y bajo una presión de 1 bar y 100 bar (0,1 MPa y 10 MPa);

- una quinta etapa según el esquema de reacción A-5:

Esquema A-5



5

en el que:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 ;
- PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-COOR^{77}$ o un grupo $-COR^{77}$, siendo R^{77} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

10

que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o en uno básico, de un compuesto de fórmula general (IX) para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

La primera etapa (etapa A-1) se realiza en presencia de una base. Preferentemente, la base se elegirá de una base inorgánica o una orgánica. Ejemplos adecuados de tales bases pueden ser, por ejemplo, hidruros de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos, hidróxidos, amidas, alcoholatos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, acetatos o aminas terciarias.

15

La primera etapa (etapa A-1) según la presente invención se realiza a una temperatura de 0 °C a 200 °C. Preferentemente, la primera etapa (etapa A-1) se realiza a una temperatura de 0 °C a 120 °C, más preferentemente, a una temperatura de 0 °C a 80 °C.

20

La primera etapa (etapa A-1) según la presente invención puede realizarse en presencia de un disolvente. Preferentemente, el disolvente se elige como agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos. Disolventes orgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, disolvente alifático, alicíclico o aromático.

25

La primera etapa (etapa A-1) según la presente invención también puede realizarse en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador se elige como sales o complejos de paladio. Más preferentemente, el catalizador se elige de un complejo de paladio. Catalizadores de complejos de paladio adecuados pueden generarse, por ejemplo, directamente en la mezcla de reacción añadiendo por separado a la mezcla de reacción una sal de paladio y un ligando de complejo. Ligandos adecuados pueden ser, por ejemplo, fosfinas voluminosas o ligandos de arsinas, tales como (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilidifenilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidit-butilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; o (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos.

30

La cuarta etapa (etapa A-4) según la presente invención se realiza en presencia de un donante de hidruro. Preferentemente, el donante de hidruro se elige como hidruros de metal o metaloides tales como $LiAlH_4$, $NaBH_4$, KBH_4 , B_2H_6 .

35

La cuarta etapa (etapa A-4) según la presente invención se realiza en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador se elige como cloruro de Co (II), cloruro de Ni (II), amoniaco o una de sus sales, paladio sobre carbón vegetal, níquel Raney, cobalto Raney o platino.

40

La cuarta etapa (etapa A-4) según la presente invención se realiza a una temperatura de 0 °C a 150 °C. Preferentemente, la temperatura es de 10 °C a 120 °C. Más preferiblemente, la temperatura es de 10 °C a 80 °C.

La cuarta etapa (etapa A-4) según la presente invención se realiza bajo una presión de 1 bar a 100 bar (0,1 MPa a 10 MPa). Preferentemente, la presión es de 1 bar a 50 bar (0,1 MPa y 5 MPa).

La cuarta etapa (etapa A-4) según la presente invención puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico, de agua o de una mezcla de los mismos. Preferentemente, el disolvente se elige como éter, alcohol, ácido carboxílico, o una mezcla de los mismos con agua o agua pura.

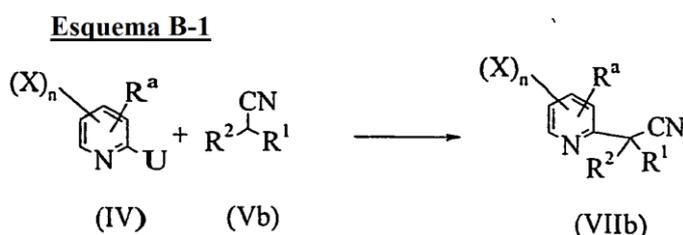
Un segundo ejemplo (B) de un procedimiento tal puede ser cuando:

5 R^a, R^1, R^2, X, n son como se han definido anteriormente; y

- R^3, R^4, R^5 son átomos de hidrógeno;

entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- una primera etapa según el esquema de reacción B-1:



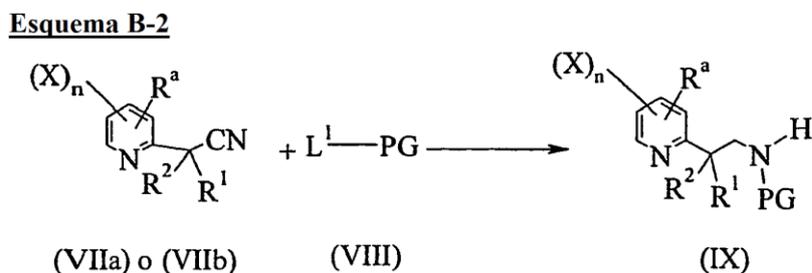
10 en el que:

- R^a, R^1, R^2, X y n son como se han definido anteriormente;

- U es un grupo saliente elegido de un átomo de halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfonato o un haloalquil C_1-C_6 -sulfonato;

15 que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (Vb) por un derivado de piridina de fórmula general (IV) para proporcionar un derivado de 2-piridilacetnitrilo de fórmula general (VIIb), en presencia de una base y a una temperatura de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$;

- una segunda etapa según el esquema de reacción B-2:



en el que:

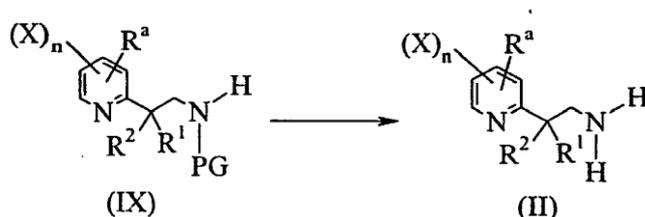
20 - R^a, R^1, R^2, X y n son como se han definido anteriormente;

- L^1 es un grupo saliente elegido de un grupo $-OR^{79}$ o un grupo $-OCOR^{79}$, siendo R^{79} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

- PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-COOR^{79}$ o un grupo $-COR^{79}$, siendo R^{79} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

25 que comprende la reducción, mediante hidrogenación o por un donante de hidruro, de un compuesto de fórmula general (VIIa) o (VIIb), en presencia de un compuesto de fórmula general (VIII), para producir un compuesto de fórmula general (IX);

- una tercera etapa según el esquema de reacción B-3:

Esquema B-3

en el que:

- R^a , R^1 , R^2 , X y n son como se han definido anteriormente;
- PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-\text{COOR}^{79}$ o un grupo $-\text{COR}^{79}$, siendo R^{79} un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o en uno básico, de un compuesto de fórmula general (IX) para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

La primera etapa (etapa B-1) se realiza a una temperatura de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la primera etapa (etapa A-1) se realiza a una temperatura de $-80\text{ }^\circ\text{C}$ a $120\text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente, a una temperatura de $-80\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$.

La primera etapa (etapa B-1) según la presente invención se realiza en presencia de una base. Preferentemente, la base se elegirá de una base inorgánica o una orgánica. Ejemplos adecuados de tales bases pueden ser, por ejemplo, hidruros de metales alcalinotérreos o de metales alcalinos, hidróxidos, amidas, alcoholatos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, acetatos o aminas terciarias.

La primera etapa (etapa B-1) según la presente invención puede realizarse en presencia de un disolvente. Preferentemente, el disolvente se elige como agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos. Disolventes orgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, disolvente alifático, alicíclico o aromático.

La primera etapa (etapa B-1) según la presente invención también puede realizarse en presencia de un catalizador. Preferentemente, el catalizador se elige como sales o complejos de paladio. Más preferentemente, el catalizador se elige de un complejo de paladio. Catalizadores de complejos de paladio adecuados pueden generarse, por ejemplo, directamente en la mezcla de reacción añadiendo por separado a la mezcla de reacción una sal de paladio y un ligando de complejo. Ligandos adecuados pueden ser, por ejemplo, fosfinas voluminosas o ligandos de arsinas, tales como (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; o (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos.

Las condiciones preferidas bajo las que se realiza la etapa B-2 son las mismas que las condiciones preferidas bajo las que se realiza la etapa A-4 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Las condiciones preferidas bajo las que se realiza la etapa B-3 son las mismas que las condiciones preferidas bajo las que se realiza la etapa A-5 del procedimiento A anteriormente mencionado.

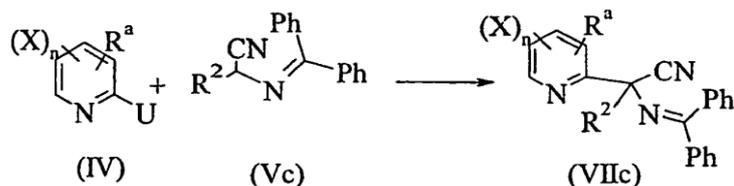
Un tercer ejemplo (C) de un procedimiento tal puede ser cuando:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^1 es un formilamino, un alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$ -carbonilamino, un haloalquil $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilcarbonilamino que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilcarbonilamino o un 2,6-diclorofenilcarbonilamino; y
- R^3 , R^4 , R^5 son átomos de hidrógeno;

entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- una primera etapa según el esquema de reacción C-1:

Esquema C-1



en el que:

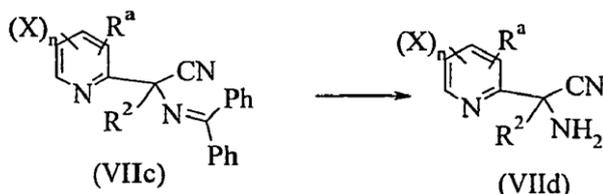
- R^a , R^2 , X , n son como se han definido anteriormente;
- U es un grupo saliente elegido de un átomo de halógeno, un alquil C_1 - C_6 -sulfonato o un haloalquil C_1 - C_6 -sulfonato;

5

que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (Vc) por un derivado de piridina de fórmula general (IV) para proporcionar un derivado de 2-piridilacetoniitrilo de fórmula general (VIIc), en presencia de una base y a una temperatura de -100 °C a 200 °C;

- una segunda etapa según el esquema de reacción C-2:

Esquema C-2



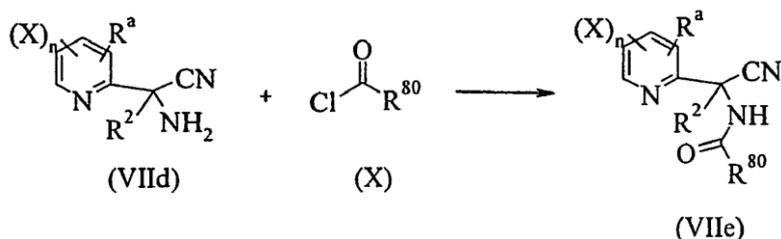
10

en el que R^a , R^2 , X , n son como se han definido anteriormente;

que comprende la desprotección, por hidrólisis ácida, de un compuesto de fórmula general (VIIc) para producir un compuesto de fórmula general (VIIId) o una de sus sales;

- una tercera etapa según el esquema de reacción C-3:

Esquema C-3



15

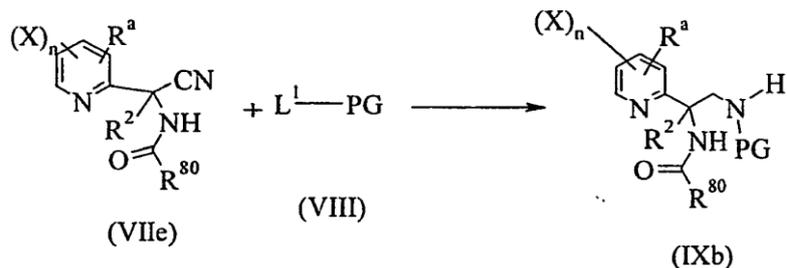
en el que:

- R^a , R^2 , X , n son como se han definido anteriormente;
- R^{80} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_6 , un haloalquil C_1 - C_8 -alquilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilo o 2,6-diclorofenilo; que comprende el acoplamiento entre un compuesto de fórmula general (VIIId) y un cloruro de acilo de fórmula general (X) para producir un compuesto de fórmula general (VIIe).

20

- una cuarta etapa según el esquema de reacción C-4:

Esquema C-4



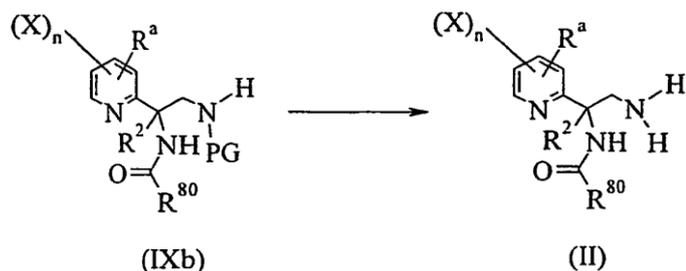
en el que:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^{80} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un haloalquil C_1-C_8 -alquilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilo o 2,6-diclorofenilo;
- L^1 es un grupo saliente elegido de un grupo $-OR^{79}$ o un grupo $OCOR^{79}$, siendo R^{79} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-COOR^{79}$ o un grupo $-COR^{79}$, siendo R^{79} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende la reducción, mediante hidrogenación o por un donante de hidruro, de un compuesto de fórmula general (VIIe), en presencia de un compuesto de fórmula general (VIII), para producir un compuesto de fórmula general (IXb);

- una quinta etapa según el esquema C-5

Esquema C-5



en el que:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^{80} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un haloalquil C_1-C_8 -alquilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilo o 2,6-diclorofenilo;
- L^1 es un grupo saliente elegido de un grupo $-OR^{79}$ o un grupo $OCOR^{79}$, siendo R^{79} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-COOR^{79}$ o un grupo $-COR^{79}$, siendo R^{79} un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o en uno básico, de un compuesto de fórmula general (IXb) para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

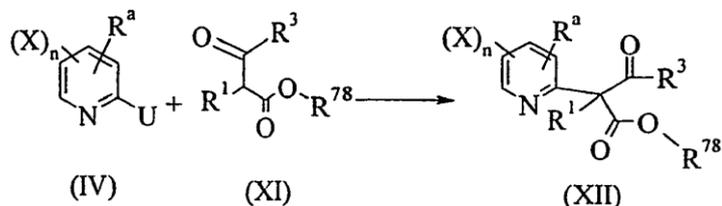
Un cuarto ejemplo (D) de un procedimiento tal puede ser cuando:

- R^a , R^b , R^1 , X, Y, n y p son como se han definido anteriormente;
- R^2 es un átomo de hidrógeno;
- R^3 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo; y

- R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_7 ; entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- una primera etapa según el esquema de reacción D-1:

Esquema D-1



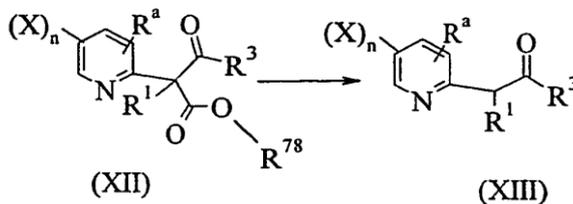
5 en el que:

- R^a , R^1 , X y n son como se han definido anteriormente;
- R^3 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo;
- R^{78} es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- U es un grupo saliente elegido de un halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfonato o un haloalquil C_1-C_6 -sulfonato;

10 que comprende la arilación de un derivado de cetoacetato de fórmula general (XI) por un derivado de piridina de fórmula general (IV), para proporcionar un derivado de 2-(piridil)cetoacetato de fórmula general (XII), en presencia de una base, a una temperatura de 0 °C a 200 °C;

- una segunda etapa según el esquema de reacción D-2:

Esquema D-2



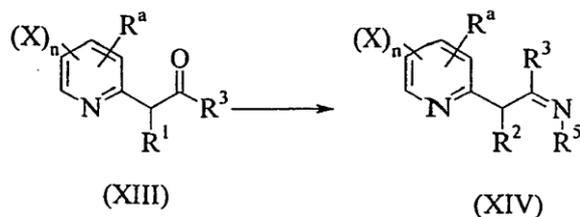
15 en el que:

- R^a , R^1 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^2 es un átomo de hidrógeno;
- R^3 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo;
- R^{78} es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

20 que comprende una hidrólisis básica, una hidrólisis ácida o un desplazamiento por un haluro de un compuesto de fórmula general (XII), en el mismo recipiente o un recipiente diferente, proporcionando, tras el calentamiento a una temperatura de 40 °C a reflujo, un derivado de 2-piridilcetona de fórmula general (XIII);

- una tercera etapa según el esquema de reacción D-3:

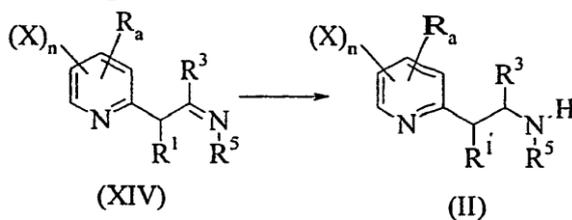
Esquema D-3



en el que:

- R^a , R^1 , X y n son como se han definido anteriormente;
 - R^2 es un átomo de hidrógeno;
 - 5 - R^3 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo;
 - R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_7 ;
- que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (XIII) con una amina de fórmula general R^5-NH_2 para proporcionar un derivado de imina de fórmula general (XIV);
- una cuarta etapa según el esquema D-4:

Esquema D-4



10

en el que:

- R^a , R^1 , X y n son como se han definido anteriormente;
- R^2 es un átomo de hidrógeno;
- R^3 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, un fenilo;
- 15 - R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_7 ;

que comprende la reducción de un derivado de imina de fórmula general (XIV) mediante hidrogenación o por un donante de hidruro, en el mismo recipiente o un recipiente diferente, proporcionando un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

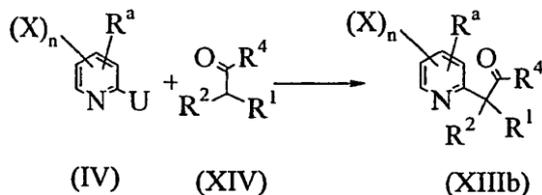
Un quinto ejemplo (E) de un procedimiento tal puede ser cuando:

- 20 - R^a , R^b , R^1 , R^2 , X, Y, n y p son como se han definido anteriormente;
- R^3 es un átomo de hidrógeno
- R^4 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, un fenilo; y
- R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_7 ;

entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- 25 - una primera etapa según el esquema de reacción E-1:

Esquema E-1



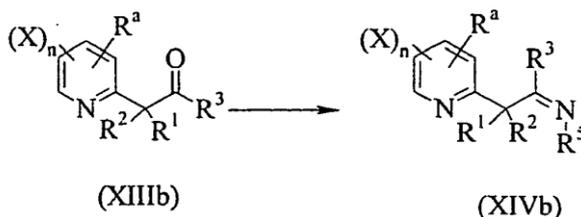
en el que:

- R^a , R^1 , R^2 , X y n son como se han definido anteriormente;
- R^4 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo;
- 5 - U es un grupo saliente elegido de un halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfonato o un haloalquil C_1-C_6 -sulfonato;

que comprende la arilación de un derivado de cetona de fórmula general (XIV) por un derivado de piridina de fórmula general (IV), para proporcionar un derivado de 2-(piridil)cetona de fórmula general (XIIIb), en presencia de una base, a una temperatura de 0 °C a 200 °C;

- una segunda etapa según el esquema de reacción E-2:

Esquema E-2



10

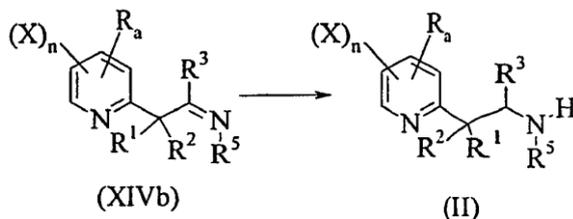
en el que:

- R^3 , R^1 , R^2 , X y n son como se han definido anteriormente;
- R^4 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo;
- R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_7 ;

15 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (XIIIb) con una amina de fórmula R^5-NH_2 para proporcionar un derivado de imina de fórmula general (XIVb);

- una tercera etapa según el esquema E-3:

Esquema E-3



en el que:

- 20 - R^a , R^1 , R^2 , X y n son como se han definido anteriormente;
- R^3 es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo o un fenilo;
- R^4 es un átomo de hidrógeno;

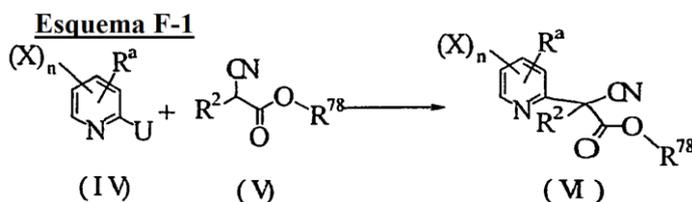
- R^5 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un alcoxi C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_7 ; que comprende la reducción de un derivado de imina de fórmula general (XIVb) mediante hidrogenación o por un donante de hidruro, en el mismo recipiente o un recipiente diferente, proporcionando un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

5 Un sexto ejemplo (F) de un procedimiento tal puede ser cuando:

- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
- R^1 es un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquililo C_2-C_6 , un grupo alquil C_1-C_6 -amino, un di-alquil C_1-C_6 -amino, un alcoxi C_1-C_6 , un haloalcoxi C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfanilo, un haloalquil C_1-C_6 -sulfanilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquileno C_2-C_6 , un haloalquileno C_2-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquileno C_3-C_6 , un haloalquileno C_3-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un benciloxi, un bencilulfanilo, un fenilamino, un fenilsulfanilo, un alquil C_1-C_6 -carbonilo, un haloalquil C_1-C_6 -carbonilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R^3 y R^4 son átomos de hidrógeno;

entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- 15 - una primera etapa según el esquema de reacción F-1:

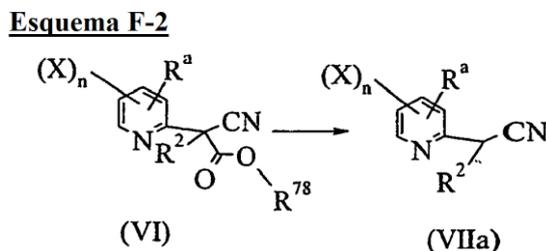


en el que:

- R^a , R^2 , X y n son como se han definido anteriormente;
- R^{78} es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- U es un grupo saliente elegido de un halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfonato o un haloalquil C_1-C_6 -sulfonato;

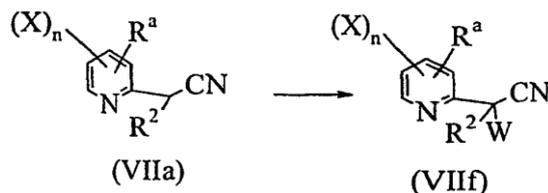
que comprende la arilación de un derivado de cianoacetato de fórmula general (V) por un derivado de piridina de fórmula general (IV), para proporcionar un derivado de 2-(piridil)cianoacetato de fórmula general (VI), en presencia de una base, a una temperatura de 0 °C a 200 °C;

- una segunda etapa según el esquema de reacción F-2:



- 25 en el que:
- R^a , R^2 , X, n son como se han definido anteriormente;
 - R^1 es un átomo de hidrógeno;
 - R^{78} es un alquilo C_1-C_6 , un haloalquilo C_1-C_6 , un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- 30 que comprende una hidrólisis básica, una hidrólisis ácida o un desplazamiento por un haluro de un compuesto de fórmula general (VI), en el mismo recipiente o un recipiente diferente, para proporcionar, tras el calentamiento a una temperatura de 40 °C a reflujo, un derivado de 2-piridilacetoniitrilo de fórmula general (VIIa);

- una tercera etapa según el esquema de reacción F-3:

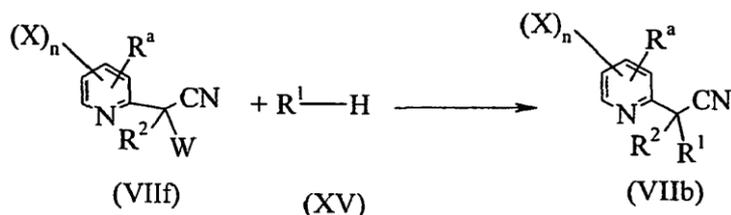
Esquema F-3

en el que:

- R^a , R^2 , X , n son como se han definido anteriormente;
- W es un átomo de halógeno;

5 que comprende la halogenación de un compuesto de fórmula general (VIIa) para proporcionar un compuesto de fórmula general (VIIf);

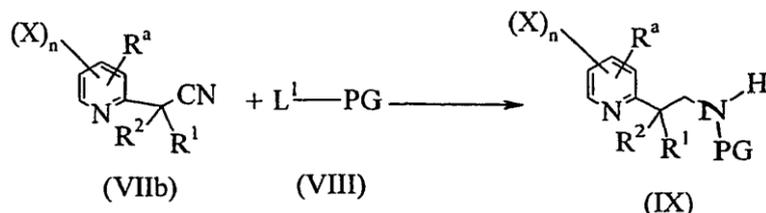
- una cuarta etapa según el esquema de reacción F-4:

Esquema F-4

en el que:

- 10
- R^a , R^2 , X , n son como se han definido anteriormente;
 - W es un átomo de halógeno;
 - R^1 es un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_2-C_6 , un grupo alquil C_1-C_6 -amino, un di-alquil C_1-C_6 -amino, un alcoxi C_1-C_6 , un haloalcoxi C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfanilo, un haloalquil C_1-C_6 -sulfanilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquenoiloxi C_2-C_6 , un haloalquenoiloxi C_2-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquinoxiloxi C_3-C_6 , un haloalquinoxiloxi C_3-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un benciloxi, un bencilulfanilo, un bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo, un fenilamino o un grupo fenilsulfanilo, un alquil C_1-C_6 -carboniloxi o un haloalquil C_1-C_6 -carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno; que comprende la sustitución nucleófila, en presencia de una base, de un compuesto de fórmula general (VIIf) en presencia de un compuesto de fórmula general (XV) para producir un compuesto de fórmula general (VIIb), a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$,
- 15
- 20

- una quinta etapa según el esquema de reacción F-5:

Esquema F-5

en el que:

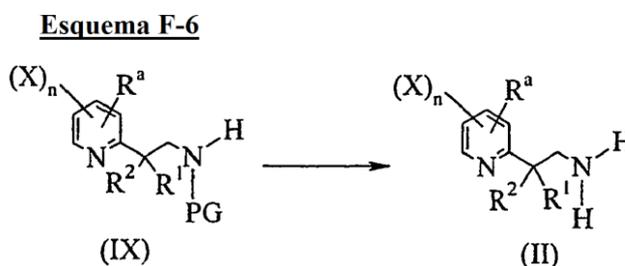
- 25
- R^a , R^2 , X , n son como se han definido anteriormente;
 - R^1 es un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_2-C_6 , un alquil C_1-C_6 -amino, un di-alquil C_1-C_6 -amino, un alcoxi C_1-C_6 , un haloalcoxi C_1-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C_1-C_6 -sulfanilo, un haloalquil C_1-C_6 -sulfanilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquenoiloxi C_2-C_6 , un haloalquenoiloxi C_2-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquinoxiloxi C_3-C_6 , un haloalquinoxiloxi C_3-C_6 que tiene 1 a 5 átomos de

halógeno, un benciloxi, un bencilulfanilo, un bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo, un fenilamino o un grupo fenilsulfanilo, un alquil C₁-C₆-carboniloxi o un haloalquil C₁-C₆-carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;

- 5 - L¹ es un grupo saliente elegido de un grupo -OR⁷⁹ o un grupo -OCOR⁷⁹, siendo R⁷⁹ un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
- PG representa un grupo protector que puede ser un grupo -COOR⁷⁹ o un grupo -COR⁷⁹, siendo R⁷⁹ un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

10 que comprende la reducción, mediante hidrogenación o por un donante de hidruro, de un compuesto de fórmula general (VIIb), en presencia de un catalizador y en presencia de un compuesto de fórmula general (VIII), para producir un compuesto de fórmula general (IX), a una temperatura de 0 °C a 150 °C y bajo una presión de 1 bar y 100 bar (0,1 MPa y 10 MPa);

- un sexta etapa según el esquema de reacción F-6:



en el que:

- 15 - R^a, R², X, n son como se han definido anteriormente;
- R¹ es un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquililo C₂-C₆, un alquil C₁-C₆-amino, un di-alquil C₁-C₆-amino, un alcoxi C₁-C₆, un haloalcoxi C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C₁-C₆-sulfanilo, un haloalquil C₁-C₆-sulfanilo que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquiloxi C₂-C₆, un haloalquiloxi C₂-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquiloxi C₃-C₆, un haloalquiloxi C₃-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un benciloxi, un bencilulfanilo, un bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo, un fenilamino o un grupo fenilsulfanilo, un alquil C₁-C₆-carboniloxi o un haloalquil C₁-C₆-carboniloxi que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- 20 - PG representa un grupo protector que puede ser un grupo -COOR⁷⁹ o un grupo -COR⁷⁹, siendo R⁷⁹ un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

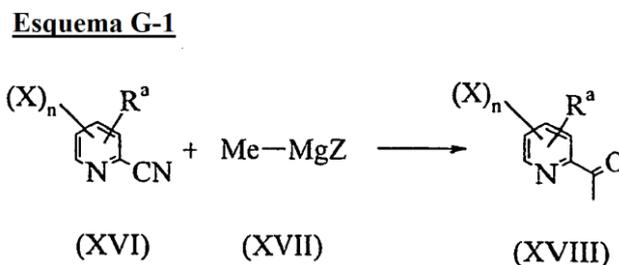
25 que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o en uno básico, de un compuesto de fórmula general (IX) para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

Un séptimo ejemplo (G) de un procedimiento tal puede ser cuando:

- R³, X, n son como se han definido anteriormente;
- R¹ es un grupo hidroxilo; y
- 30 - R³, R² y R⁴ son átomos de hidrógeno;

entonces, el derivado de amina de fórmula general (II) puede prepararse según un procedimiento que comprende:

- una primera etapa según el esquema de reacción G-1:



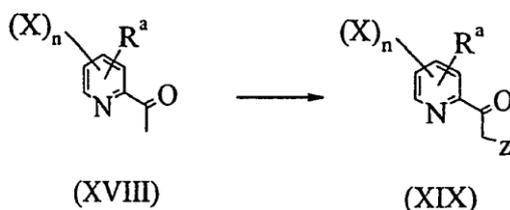
en el que:

- R^a, X y n son como se han definido anteriormente;
- Z es un átomo de halógeno;

5 que comprende la adición de un halogenuro de metilmagnesio de fórmula general (XVII) a un derivado de piridina de fórmula general (XVI) para proporcionar un compuesto de fórmula general (XVIII);

- una segunda etapa según el esquema de reacción G-2:

Esquema G-2



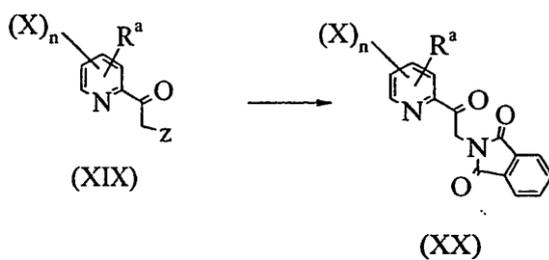
en el que:

- R^a, X y n son como se han definido anteriormente;
- Z es un átomo de halógeno;

10 que comprende la halogenación de un compuesto de fórmula general (XVIII) en un compuesto de fórmula general (XIX) usando un agente de halogenación tal como cloro, bromo, iones hipoclorito, iones hipobromito, iones tricloruro, iones tribromuro, N-cloroimidaz, N-cloroamidas, N-cloroaminas, N-bromoimidaz, N-bromoamidas o N-bromoaminas;

- 15 - una tercera etapa según el esquema de reacción G-3:

Esquema G-3

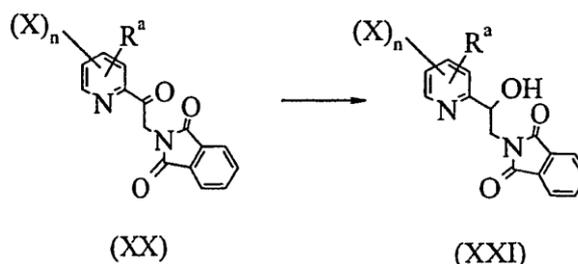


en el que:

- R^a, X y n son como se han definido anteriormente;
- Z es un átomo de halógeno;

20 que comprende la sustitución nucleófila de un compuesto de fórmula general (XIX) con una sal de ftalimida para producir un compuesto de fórmula general (XX);

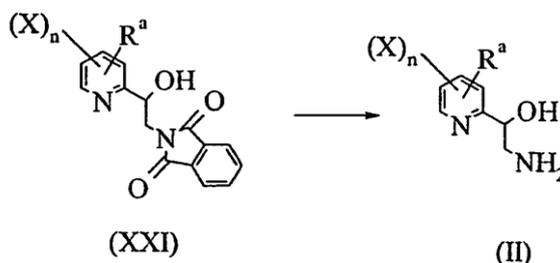
- una cuarta etapa según el esquema de reacción G-4:

Esquema G-4

en el que R^a , X y n son como se han definido anteriormente;

que comprende la reducción de un compuesto de fórmula general (XX) por un donante de hidruro para producir un compuesto de fórmula general (XXI);

- 5 - una quinta etapa según el esquema de reacción G-5:

Esquema G-5

en el que R^a , X y n son como se han definido anteriormente;

que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula general (XXI) haciéndolo reaccionar con hidracina hidratada o una sal de hidracina para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (II) o una de sus sales.

- 10 Los compuestos según la presente invención pueden prepararse según los procedimientos anteriormente descritos. Sin embargo, se entenderá que, basándose en su conocimiento general y de publicaciones disponibles, el trabajador experto podrá adaptar estos procedimientos según los detalles de cada uno de los compuestos que se desea sintetizar.

- La presente invención también se refiere a una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz de un material activo de fórmula general (I). Así, según la presente invención, se proporciona una composición fungicida que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente y un soporte, vehículo o carga agrícolamente aceptable.
- 15

- En la presente memoria descriptiva, el término "soporte" indica un material natural o sintético, orgánico o inorgánico, con el que el material activo se combina para hacerlo más fácil de aplicar, en particular a las partes de la planta. Este soporte es así generalmente inerte y debe ser agrícolamente aceptable. El soporte puede ser un sólido o un líquido. Ejemplos de soportes adecuados incluyen arcillas, silicatos naturales o sintéticos, sílice, resinas, ceras, fertilizantes sólidos, agua, alcoholes, en particular butanol, disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales, y derivados de los mismos. También pueden usarse mezclas de tales soportes.
- 20

- La composición también puede comprender componentes adicionales. En particular, la composición puede comprender además un tensioactivo. El tensioactivo puede ser un emulsionante, un agente dispersante o un agente humectante de tipo iónico o no iónico o una mezcla de tales tensioactivos. Puede hacerse mención, por ejemplo, de sales de ácido poliácrico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (en particular alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres de ácido sulfosuccínico, derivados de taurina (en particular alquiltauratos), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polioxiethylados, ésteres de ácidos grasos de polioles, y derivados de los compuestos anteriores que contienen funciones sulfato, sulfonato y fosfato. La presencia de al menos un tensioactivo es generalmente esencial cuando el material activo y/o el soporte inerte sean insolubles en agua y cuando el agente vector para la aplicación sea agua. Preferentemente, el contenido de tensioactivo puede estar comprendido entre el 5 % y el 40 % en peso de la composición.
- 25
- 30

Opcionalmente, también pueden incluirse componentes adicionales, por ejemplo, coloides protectores, adhesivos, espesantes, agentes tixotrópicos, agentes de penetración, estabilizadores, agentes secuestrantes. Más generalmente, los materiales activos pueden combinarse con cualquier aditivo sólido o líquido que cumpla las técnicas de formulación usuales.

- 5 En general, la composición según la invención puede contener del 0,05 al 99 % (en peso) de material activo, preferentemente del 10 al 70 % en peso.

Las composiciones según la presente invención pueden usarse en diversas formas tales como dispensador de aerosol, suspensión de cápsula, concentrado para nebulización en frío, polvo espolvoreable, concentrado emulsionable, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, gránulo encapsulado, gránulo fino, concentrado fluido para
10 tratamiento de semillas, gas (bajo presión), producto generador de gas, gránulo, concentrado para nebulización en caliente, macrogránulo, microgránulo, polvo dispersable en aceite, concentrado fluido miscible con aceite, líquido miscible con aceite, pasta, tablilla para plantas, polvo para el tratamiento de semillas secas, semilla recubierta con un pesticida, concentrado soluble, polvo soluble, disolución para el tratamiento de semillas, concentrado en suspensión (concentrado fluido), líquido de volumen ultra-bajo (ulv), suspensión de volumen ultra-bajo (ulv), gránulos o
15 comprimidos dispersables en agua, polvo dispersable en agua para tratamiento en suspensión, gránulos o comprimidos solubles en agua, polvo soluble en agua para el tratamiento de semillas y polvo humectable.

Estas composiciones incluyen no solo composiciones que están listas para aplicarse a la planta o semilla que va a tratarse por medio de un dispositivo adecuado, tal como un dispositivo de pulverización o espolvoreado, sino también composiciones comerciales concentradas que deben diluirse antes de la aplicación al cultivo.

- 20 Los compuestos de la invención también pueden mezclarse con uno o más insecticidas, fungicidas, bactericidas, acaricidas atrayentes o feromona, u otros compuestos con actividad biológica. Las mezclas así obtenidas tienen un amplio espectro de actividad. Las mezclas con otros fungicidas son particularmente ventajosas.

Las composiciones fungicidas de la presente invención pueden usarse para controlar curativa o preventivamente los hongos fitopatógenos de cultivos. Así, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para controlar curativa o preventivamente los hongos fitopatógenos de cultivos, caracterizado porque una composición fungicida como se ha definido anteriormente en este documento se aplica a la semilla, la planta y/o al fruto de la planta o al suelo en el que la planta está creciendo o en el que se desea que crezca.

25 La composición como se usa contra hongos fitopatógenos de cultivos comprende una cantidad eficaz y no fitotóxica de un material activo de fórmula general (I).

- 30 La expresión "cantidad eficaz y no fitotóxica" significa una cantidad de composición según la invención que es suficiente para controlar o destruir los hongos presentes o susceptibles a aparecer en los cultivos, y que no conlleva ningún síntoma apreciable de fitotoxicidad para dichos cultivos. Una cantidad tal puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo del hongo que va a controlarse, el tipo de cultivo, las condiciones climáticas y los compuestos incluidos en la composición fungicida según la invención.

- 35 Esta cantidad puede determinarse por ensayos en campo sistemáticos que están dentro de las capacidades de un experto en la materia.

El procedimiento de tratamiento según la presente invención es útil para tratar material de propagación tal como tubérculos o rizomas, pero también semillas, plantas de semillero o plantas de semillero que se trasplantan y plantas o plantas que se trasplantan. Este procedimiento de tratamiento también puede ser útil para tratar raíces. El
40 procedimiento de tratamiento según la presente invención también puede ser útil para tratar las partes aéreas de la planta tales como troncos, tallos aéreos o tallos subterráneos, hojas, flores y frutos de la planta en cuestión.

Entre las plantas que pueden protegerse mediante el procedimiento según la invención puede hacerse mención de algodón; lino; vid; cultivos frutales tales como *Rosaceae sp.* (por ejemplo, frutas de pepita tales como manzanas y peras, pero también frutas de hueso tales como albaricoques, almendras y melocotones), *Ribesioideae sp.*,
45 *Juglandaceae sup.*, *Betulaceae sp.*, *Anacardiaceae sp.*, *Fagaceae sp.*, *Moraceae sp.*, *Oleaceae sp.*, *Actinidaceae sp.*, *Lauraceae sp.*, *Musaceae sp.* (por ejemplo, plataneros y plántulas), *Rubiaceae sp.*, *Theaceae sp.*, *Sterculiaceae sp.*, *Rutaceae sp.* (por ejemplo, limones, naranjas y pomelos); cultivos de leguminosas tales como *Solanaceae sp.* (por ejemplo, tomates), *Liliaceae sp.*, *Asteraceae sp.* (por ejemplo, lechugas), *Umbelliferae sp.*, *Cruciferae sp.*, *Chenopodiaceae sp.*, *Cucurbitaceae sp.*, *Papilionaceae sp.* (por ejemplo, guisantes), *Rosaceae sp.* (por ejemplo, fresas); grandes cultivos tales como *Graminae sp.* (por ejemplo, maíz, cereales tales como trigo, arroz, cebada y tritical), *Asteraceae sp.* (por ejemplo, girasol), *Cruciferae sp.* (por ejemplo, colza), *Papilionaceae sp.* (por ejemplo, soja), *Solanaceae sp.* (por ejemplo, patatas), *Chenopodiaceae sp.* (por ejemplo, remolachas); cultivos hortícolas y forestales; además de homólogos genéticamente modificados de estos cultivos.

Entre las plantas y las posibles enfermedades de estas plantas protegidas mediante el procedimiento según la

presente invención puede hacerse mención de:

- trigo, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las semillas: fusaria (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*), carbón cubierto (*Tilletia caries*, *Tilletia controversa* o *Tilletia indica*), enfermedad por Septoria (*Septoria nodorum*) y carbón volador;
- 5 - trigo, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las partes aéreas de la planta: mancha ojival del cereal (*Tapesia yallundae*, *Tapesia acuiformis*), mal del pie (*Gaeumannomyces graminis*), tizón del pie (*F. culmorum*, *F. graminearum*), mancha negra (*Rhizoctonia cerealis*), oídio (*Erysiphe graminis forma specie tritici*), royas (*Puccinia striiformis* y *Puccinia recondita*) y enfermedades por Septoria (*Septoria tritici* y *Septoria nodorum*);
- 10 - trigo y cebada, con respecto a controlar enfermedades bacterianas y virales, por ejemplo, mosaico amarillo de la cebada;
- cebada, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las semillas: helmintosporiosis (*Pyrenophora graminia*, *Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*), carbón volador (*Ustilago nuda*) y fusaria (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*);
- 15 - cebada, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las partes aéreas de la planta: mancha ojival del cereal (*Tapesia yallundae*), helmintosporiosis (*Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*), oídio (*Erysiphe graminis forma specie hordei*), roya enana de las hojas (*Puccinia hordei*) y mancha foliar (*Rhynchosporium secalis*);
- patata, con respecto a controlar enfermedades de los tubérculos (en particular *Helminthosporium solani*, *Phoma tarberosa*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium solani*), mildiu (*Phytophthora infestans*) y ciertos virus (virus Y);
- 20 - patata, con respecto a controlar las siguientes enfermedades del follaje: tizón temprano (*Alternaria solani*), mildiu (*Phytophthora infestans*);
- algodón, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de plantas jóvenes cultivadas a partir de semillas: podredumbre de las plántulas y del cuello (*Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*) y roya negra de la raíz (*Thielaviopsis basicola*);
- 25 - cultivos que dan proteínas, por ejemplo, guisantes, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las semillas: antracnosis (*Ascochyta pisi*, *Mycosphaerella pinodes*), fusaria (*Fusarium oxysporum*), moho gris (*Botrytis cinerea*) y mildiu (*Peronospora pisi*);
- cultivos que llevan aceite, por ejemplo, colza, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las semillas: *Phoma lingam*, *Alternaria brassicae* y *Sclerotinia sclerotiorum*;
- 30 - maíz, con respecto a controlar enfermedades de las semillas: (*Rhizopus* sp., *Penicillium* sp., *Trichoderma* sp., *Aspergillus* sp. y *Gibberella fujikuroi*);
- lino, con respecto a controlar las enfermedades de las semillas: *Alternaria linicola*;
- arboles forestales, con respecto a controlar la podredumbre de las plántulas (*Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*);
- 35 - arroz, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las partes aéreas: añublo (*Magnaporthe grisea*), mancha areolada de las vainas (*Rhizoctonia solani*);
- cultivos leguminosos, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de semillas o de plantas jóvenes cultivadas a partir de semillas: podredumbre de las plántulas y del cuello (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium roseum*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium* sp.);
- 40 - cultivos leguminosos, con respecto a controlar las siguientes enfermedades de las partes aéreas: moho gris (*Botrytis* sp.), oidios (en particular *Erysiphe cichoracearum*, *Sphaerotheca fuliginea* y *Leveillula taurica*), fusaria (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium roseum*), mancha folicular (*Cladosporium* sp.), mancha folicular por *Alternaria* (*Alternaria* sp.), antracnosis (*Colletotrichum* sp.), mancha folicular por *Septoria* (*Septoria* sp.), mancha negra (*Rhizoctonia solani*), mildius (por ejemplo, *Bremia lactucae*, *Peronospora* sp., *Pseudoperonospora* sp., *Phytophthora* sp.);
- 45 - árboles frutales, con respecto a enfermedades de las partes aéreas: enfermedad por *Monilia* (*Monilia fructigenae*, *M. laxa*), sarna (*Venturia inaequalis*), oídio (*Podosphaera leucotricha*);
- vid, con respecto a enfermedades del follaje: en particular moho gris (*Botrytis cinerea*), oídio (*Uncinula necator*), podredumbre negra (*Guignardia bidwellii*) y mildiu (*Plasmopara viticola*);

- remolacha, con respecto a las siguientes enfermedades de las partes aéreas: tizón por *Cercospora beticola*, oidio (*Erysiphe beticola*), mancha foliar (*Ramularia beticola*).

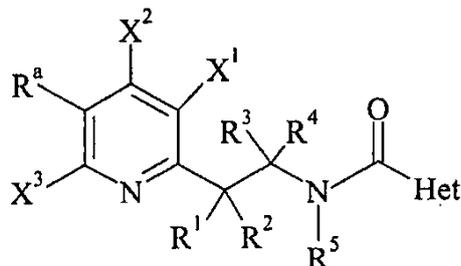
La composición fungicida según la presente invención también puede usarse contra enfermedades fúngicas susceptibles a crecer sobre o dentro de la madera. El término "madera" significa todos los tipos de especies de madera, y todos los tipos de trabajo de esta madera previstos para construcción, por ejemplo, madera sólida, madera de alta densidad, madera laminada y madera contrachapada. El procedimiento para tratar madera según la invención consiste principalmente en poner en contacto uno o más compuestos de la presente invención, o una composición según la invención; esto incluye, por ejemplo, aplicación directa, pulverización, inmersión, inyección o cualquier otro medio adecuado.

- 5 La dosis de material activo normalmente aplicado en el tratamiento según la presente invención está generalmente y ventajosamente entre 10 y 800 g/ha, preferentemente entre 50 y 300 g/ha para aplicaciones en tratamiento foliar. La dosis de sustancia activa aplicada está generalmente y ventajosamente entre 2 y 200 g por 100 kg de semilla, preferentemente entre 3 y 150 g por 100 kg de semilla en el caso de tratamiento de semillas. Se entiende claramente que las dosis indicadas anteriormente se facilitan como ejemplos ilustrativos de la invención. Un experto en la materia
10 sabrá cómo adaptar la dosis de aplicación según la naturaleza del cultivo que va a tratarse.

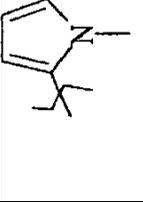
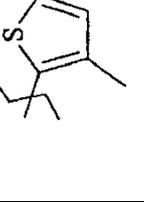
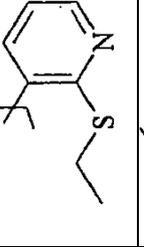
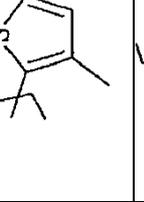
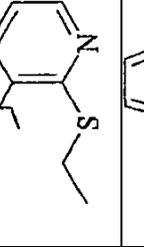
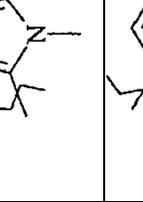
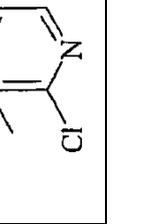
- La composición fungicida según la presente invención también puede usarse en el tratamiento de organismos genéticamente modificados con los compuestos según la invención o las composiciones agroquímicas según la invención. Plantas genéticamente modificadas son plantas en cuyo genoma se ha integrado establemente un gen heterólogo que codifica una proteína de interés. La expresión "gen heterólogo que codifica una proteína de interés"
20 significa esencialmente genes que dan a la planta transformada nuevas propiedades agronómicas, o genes para mejorar la calidad agronómica de la planta transformada.

- Las composiciones según la presente invención también pueden usarse para la preparación de composición útil para tratar curativa o preventivamente enfermedades fúngicas humanas y animales tales como, por ejemplo, micosis, dermatosis, enfermedades por *Trichophyton* y candidiasis o enfermedades producidas por *Aspergillus spp.*, por
25 ejemplo, *Aspergillus fumigatus*.

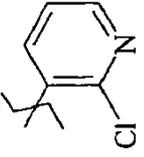
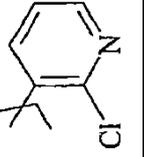
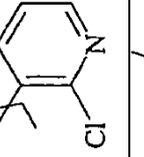
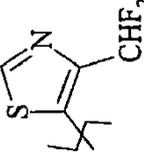
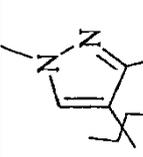
Los aspectos de la presente invención se ilustrarán ahora con referencia a las siguientes tablas de compuestos y ejemplos. Las siguientes Tablas A a V ilustran de una manera no limitante ejemplos de compuestos fungicidas según la presente invención. En los siguientes ejemplos, M+1 (o M-1) significa el pico de ión molecular, más o menos 1 uma (unidades de masa atómica), respectivamente, como se observa en espectroscopía de masas.



30

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
1	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		346
2	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		404
3	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		377
4	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		419
5	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		360
6	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		378
7	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		392

(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
8	Cl	H	CF ₃	H	Me	Me	H	H	H		406
9	Cl	H	CF ₃	H	Me	Et	H	H	H		447
10	Cl	H	CF ₃	H	Pr	Pr	H	H	H		428
11	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		411
12	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		395

(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
13	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		361
14	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		446
15	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		429
16	Cl	H	CF ₃	H	Et	H	H	H	H		442
17	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		425

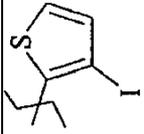
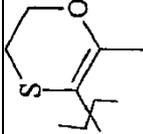
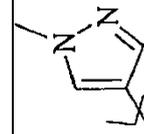
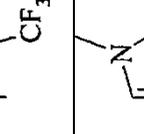
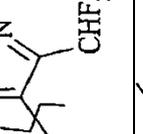
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
18	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		408
19	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		406
20	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		374
21	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		460
22	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		442

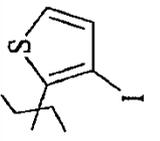
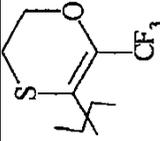
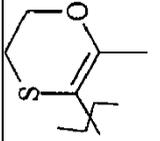
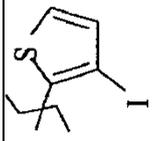
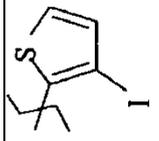
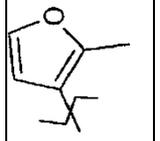
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
23	Cl	H	CF ₃	H	Pr	H	H	H	H		395
24	Cl	H	CF ₃	H	Me	Me	H	H	H		429
25	Cl	H	CF ₃	H	Me	Me	H	H	H		411
26	Cl	H	CF ₃	H	Me	Me	H	H	H		446
27	Cl	H	CF ₃	H	Me	Me	H	H	H		475

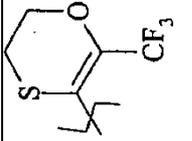
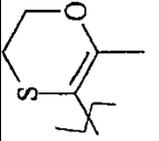
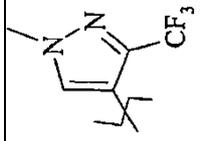
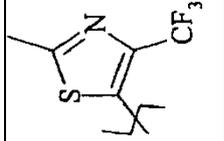
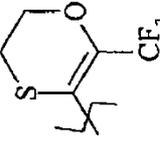
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
28	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		381
29	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		415
30	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		397
31	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		392
32	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Et	H	H		489

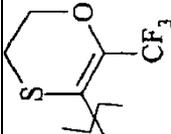
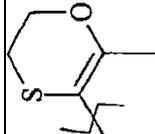
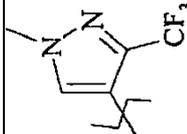
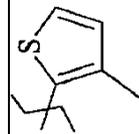
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
33	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Et	H	H		449
34	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Et	H	H		395
35	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Et	H	H		363
36	Cl	H	CF ₃	H	NHCOMe	H	H	H	H		518
37	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Ph	H	H		537
38	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Ph	H	H		409

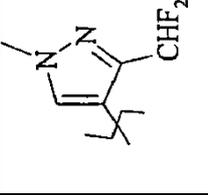
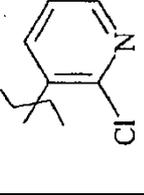
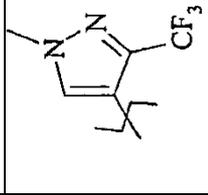
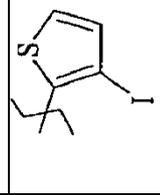
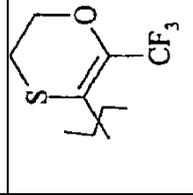
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
39	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Ph	H	H		497
40	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Ph	H	H		443
41	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Ph	H	H		477
42	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Ph	H	H		494
43	Cl	H	CF ₃	H	NHCOMe	H	H	H	H		478

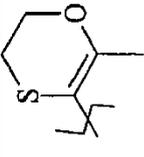
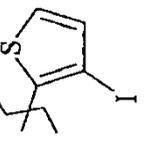
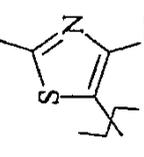
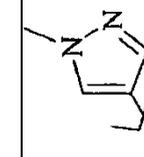
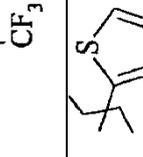
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
44	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-2,6-diclorofenilo	H	H	H	H		648
45	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-2,6-diclorofenilo	H	H	H	H		608
46	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-2,6-diclorofenilo	H	H	H	H		554
47	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-2,6-diclorofenilo	H	H	H	H		588
48	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-2,6-diclorofenilo	H	H	H	H		536

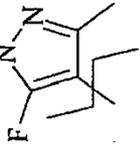
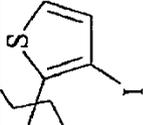
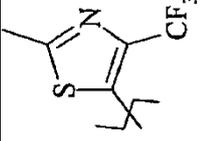
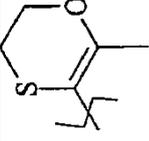
(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
49	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-2,6-diclorofenilo	H	H	H	H		570
50	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	Me	H	H		392
51	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	Me	H	H		429
52	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	Me	H	H		489
53	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	Me	H	H		449

(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
54	Cl	H	CF ₃	H	Me	H	Me	H	H		395
55	Cl	H	CF ₃	H	H	H	Me	H	Ciclopropilo		515
56	H	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		398
57	H	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		381
58	H	H	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		441

(continuación)

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Het	M+1
59	HI	Cl	CF ₃	H	Me	H	H	H	H		379
60	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-(2-clorofenilo)	H	H	H	H		614
61	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-(2-clorofenilo)	H	H	H	H		571
62	Cl	H	CF ₃	H	NHCO-(2-clorofenilo)	H	H	H	H		520

Ejemplos de procedimiento de preparación del compuesto de fórmula general (I)**Ejemplo 1: Preparación de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butil}-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 15)**

5 100 mg de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-butanamina (0,0004 moles), 60 mg de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,0004 moles), 0,109 g de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (0,0004 moles) se agitan en 2 ml de etanol a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica sobre sílice dando 95 mg de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butil}-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (57 %).

Espectro de masas: [M+1] = 429.

10 Ejemplo 2: Preparación de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-metilpropil}-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (compuesto 24)

104 mg de clorhidrato de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-metil-1-propanamina, 40 µl de trietilamina, 62 mg de ácido 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, 0,13 g de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (0,00054 moles) se agitan en 2 ml de metanol a temperatura ambiente durante la noche.

15 La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica sobre sílice dando 95 mg de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-metilpropil}-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (59 %).

Espectro de masas: [M+1] = 429.

Ejemplo 3: Preparación de N-(1-{[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]metil}propil)-3-yodo-2-tiofenocarboxamida (compuesto 32)

20 100 mg de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanamina (0,0004 moles), 107 mg de ácido 3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (0,0004 moles), 83 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (0,0003 moles) se agitan en 2 ml de etanol a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica sobre sílice dando 96 mg de N-(1-{[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]metil}propil)-3-yodo-2-tiofenocarboxamida (54%).

25 Espectro de masas: [M+1] = 489.

Ejemplo 4: Preparación de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletíl}-3-yodo-2-tiofenocarboxamida (compuesto 37)

30 79 mg de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanamina (0,0003 moles), 76 mg de ácido 3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (0,0003 moles), 83 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (0,0003 moles) se agitan en 3 ml de etanol a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica sobre sílice dando 27 mg de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletíl}-3-yodo-2-tiofenocarboxamida.

Espectro de masas: [M+1] = 537.

35 Ejemplo 5: Preparación de N-{2-(acetilamino)-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-3-yodo-2-tiofenocarboxamida (compuesto 36)

40 108 mg de N-(2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil)acetamida trifluoroacetato (0,0003 moles), 76 mg de ácido 3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (0,0003 moles), 83 mg de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidratado (0,0003 moles), 41 µl de trietilamina (0,0003 moles) se agitan en 3 ml de etanol a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica sobre sílice dando 29 mg de N-{2-(acetilamino)-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-3-yodo-2-tiofenocarboxamida.

Espectro de masas: [M+1] = 518.

Ejemplos de procedimiento de preparación de material de partida (producto intermedio de fórmula general II):

Ejemplo 6: Preparación de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanaminaPreparación de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanona

5 A una suspensión de 2,6 g (0,065 moles) de hidruro de sodio al 60 % en dimetoxietano a temperatura ambiente se añaden 3,4 ml (0,029 moles) de acetofenona. Después de 45 min se añaden 5,55 ml (0,038 moles) de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina. Después de 25 min la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrae dos veces con 100 ml de acetato de etilo.

10 La fase orgánica se lava dos veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para proporcionar 15 g de material en bruto que se purifica sobre una columna de sílice usando una mezcla de heptano y acetato de etilo como eluyente, dando 5,74 g del producto deseado 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanona (74 %).

RMN ¹H δ (ppm) 8,73; (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,45 (2H, m); 7,42 (2H, m); 4,75 (2H, s).

Preparación de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanamina

15 5,6 g (0,0187 moles) de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanona se diluyen en 50 ml de metanol. Entonces luego se añaden 50 g de tamices moleculares 3 Å, 14,4 g (0,187 moles) de acetato de amonio y 2,45 g (0,037 moles) de cianoborohidruro de sodio. El pH se ajusta a 5-6 con ácido acético (1 ml). Después de 4 días de reacción a temperatura ambiente, el medio se filtra y se añade hidróxido sódico acuoso 1 M hasta que pH = 12. Se añaden 150 ml de acetato de etilo, después de la separación, la fase acuosa se extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo.

La fase orgánica se lava con 100 ml de salmuera, 100 ml de agua; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra dando 1,3 g del producto deseado 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-feniletanamina (23 %).

20 Espectro de masas: [M+1] = 301.

Ejemplo 7 Preparación de clorhidrato de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-butanaminaPreparación de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil](ciano)acetato de metilo

25 Bajo argón, 116 g de hidruro de sodio al 60 % en dispersión en aceite (2,91 moles, 1,8 eq.) se suspendieron en 3 l de DMF. La suspensión se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadieron gota a gota con agitación 160 g (1,616 moles, 1,0 eq) de cianoacetato de metilo en disolución en 200 ml de DMF. La temperatura subió a 50 °C y se liberó hidrógeno. Una vez había cesado el burbujeo se añadieron 350 g (1,616 moles, 1,0 eq) de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)-piridina con agitación. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 50 ml de metanol para extinguir la reacción. La mezcla de reacción se vertió en 5 l de agua. El pH se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico concentrado.

30 El precipitado amarillo que se formó se filtró y se lavó minuciosamente con agua y pentano. Se recuperaron 414 g de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil](ciano)acetato de metilo (92 %).

Espectro de masas: [M+1] = 279.

Preparación de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]acetónitrilo

35 Se disolvieron 314 g (1,13 moles, 1 eq.) de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil](ciano)acetato de metilo y 22 g (0,38 moles, 0,33 eq.) de cloruro sódico en mezcla de 44 ml de agua y 1,1 l de DMSO. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 160 °C. Se liberaron gases, una vez había cesado el burbujeo, la reacción se dejó volver a temperatura ambiente con agitación. Se añadieron 1 l de agua y 0,5 l de diclorometano. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo dos veces con 0,5 l de DCM.

40 La fase orgánica se extrajo dos veces con 0,5 l de agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó en 100 ml de DCM y se eluyó con EtOAc / heptano (20/80) sobre un lecho de sílice. El filtrado se concentró dando 227 g de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]acetónitrilo (91 %).

Espectro de masas: [M+1] = 223.

Preparación de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butanonitrilo

45 Se disuelven 199 g (0,9 moles) de 3 de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]acetónitrilo en 3 l de THF a -5 °C. Se añade lentamente una disolución de 106 g (0,945 moles) de *tert*-butanoato de potasio en 0,6 l de THF al medio de reacción. Después de 2 h se añaden gota a gota 147 g (0,945 moles) de yoduro de etilo a la mezcla de reacción, que se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 3 l de agua y 2 l de acetato de etilo a la mezcla de reacción,

después de la separación, la fase acuosa se extrae dos veces con 500 ml de acetato de etilo.

La fase orgánica se lava con 4 l de salmuera, 1 l de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra dando 223 g del producto deseado 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butanonitrilo (100 %).

5 RMN ^1H δ (ppm) 8,7 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,91 (1H, d, J = 1,5 Hz); 4,37 (1H, dd, J = 6,57 Hz - 7,83 Hz); 2,00 (2H, m); 1,06 (3H, t, J = 7,33 Hz).

Preparación de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butilcarbamato de *terc*-butilo

10 Se agitan 189 g de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butanonitrilo (0,758 moles), 331 g (1,51 moles) de carbonato de di-*terc*-butilo, 198 g (0,834 moles) de cloruro de níquel (II) hexahidratado en 2 l de metanol a temperatura ambiente. Se añaden 200,6 g (5,31 moles) de borohidruro de sodio en porciones. Después de 3 horas de agitación la mezcla de reacción se filtra sobre Supercel, se añaden 2 l de acetato de etilo, seguido de 1,5 l en una disolución acuosa de bicarbonato sódico.

Después de la separación, la fase orgánica se lava tres veces con 1 l de una disolución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra dando 375 g de material en bruto, que se purifica sobre sílice produciendo 147 g del producto deseado 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butilcarbamato de *terc*-butilo (50,5 %).

15 RMN ^1H δ (ppm) 8,88 (1H, d, J = 1,5 Hz); 8,04 (1H, d, J = 1,5 Hz); 5,04 (1H, a); 3,78 (1 H, m); 3,67 (2H, m); 1,88 (2H, m); 1,34 (9H, s); 1,01 (3H, t, J = 7,33 Hz).

Preparación de clorhidrato de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-butanamina

20 Se disuelven 146 g de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]butilcarbamato de *terc*-butilo (0,414 moles) en 2 l de diclorometano. Se añaden gota a gota 190 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante doce horas, se concentra a sequedad y se diluye en 300 ml de ácido clorhídrico 2 M.

Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentra a sequedad para proporcionar 104 g del producto deseado clorhidrato de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-1-butanamina (87%).

p.f. = 139-142 °C.

Ejemplo 8 Preparación de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanamina

25 Preparación de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-oxopentanoato de metilo

Se suspenden 4,45 g de hidróxido potásico al 85 % en 40 ml de DMF, posteriormente se añaden 4,37 g de 3-oxopentanoato de metilo (0,036 moles). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se introducen 6 ml de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 4 horas, se extingue con 150 ml de una disolución acuosa de NaH_2PO_4 (1M), se extrae tres veces con 150 ml de acetato de etilo.

30 La fase orgánica se lava con 150 ml de salmuera, 150 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para proporcionar 8,8 g de material en bruto que se purifica sobre sílice dando 2,09 g del producto deseado 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-oxopentanoato de metilo (24 %).

Espectro de masas: $[\text{M}+1] = 310$.

Preparación de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanona

35 Se disuelven 2,08 g de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-3-oxopentanoato de metilo (0,00677 moles) y 0,12 g de cloruro sódico en una mezcla de agua (0,25 ml) y sulfóxido de dimetilo (20 ml). El medio de reacción se agita a una temperatura de 130 °C durante 8 horas. Después de enfriarse se añaden 100 ml de agua a la mezcla de reacción, que se extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo.

40 La fase orgánica se lava dos veces con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Después de una purificación sobre sílice se producen 0,67 g del producto deseado 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanona (39 %). Espectro de masas: $[\text{M}+1] = 253$.

Preparación de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanamina

45 Se diluyen 0,64 g de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanona (0,0025 moles) en 5 ml de metanol. Entonces luego se añaden 7,0 g de tamices moleculares 3 Å, 1,90 g (0,025 moles) de acetato de amonio y 0,39 g (0,0052 moles) de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtración, el pH se ajusta a 9 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. Se añaden 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidróxido

sódico 1 M, salmuera y agua; se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El material en bruto se disuelve en 15 ml de ácido clorhídrico 1 M, se extrae con 15 ml de acetato de etilo.

La fase acuosa se basicifica entonces con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, se extrae tres veces con 15 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad para proporcionar 0,21 g del producto deseado 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-butanamina (32 %).

Espectro de masas: $[M+1] = 253$.

Ejemplo 9 Preparación de trifluoroacetato de N-{2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}acetamida

Preparación de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]((difenilmetil)amino)acetónitrilo

A una suspensión de hidruro de sodio al 60 % (4,0 g, 0,1 moles) en dimetilformamida (50 ml) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió gota a gota una disolución de N-(difenilmetil)aminoacetónitrilo (11,1 g, 0,05 moles) 60 ml de dimetilformamida. Después de una hora de agitación se añade a la mezcla de reacción, se añaden 7 ml de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (0,052 moles) a la mezcla de reacción. El medio de reacción se deja a temperatura ambiente, se agita durante 3 horas, se extingue con una mezcla de éter dietílico (500 ml) y una disolución acuosa de cloruro de amonio al 10 % (500 ml). Después de la separación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

El material en bruto se purifica sobre sílice dando 17,8 g de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]((difenilmetil)amino)acetónitrilo (90%).

p.f. = $105\text{-}108\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Preparación de clorhidrato de amino[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]acetónitrilo

Se agitan 15,0 g de [3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]((difenilmetil)amino)acetónitrilo (0,037 moles) a temperatura ambiente durante 3 h en una mezcla de diclorometano (15 ml) y ácido clorhídrico al 10 % (15 ml). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 15 ml de ácido clorhídrico al 10 %.

La fase acuosa se concentra a sequedad para proporcionar un sólido rosa que se lava con éter dietílico, se filtra y se seca para proporcionar 8,10 g del producto deseado clorhidrato de amino[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]acetónitrilo (79 %).

p.f. = $258\text{-}260\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Preparación de N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil](ciano)metil]acetamida

Se disuelven 0,67 g de clorhidrato de amino[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]acetónitrilo (0,00245 moles) en 15 ml de diclorometano, se añaden 0,68 ml de trietilamina. Después de 10 min a temperatura ambiente se añaden 0,18 ml de cloruro de acetilo (0,00245 moles), la mezcla de reacción se agita durante la noche. La reacción se inactiva con 20 ml de agua.

Después de la separación, la fase orgánica se lava con 20 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad produciendo 0,75 g de material en bruto que se purifica sobre sílice dando 0,54 g del producto deseado N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil](ciano)metil]acetamida (80%).

Espectro de masas: $[M+1] = 278$.

Preparación de 2-(acetilamino)-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etilcarbamato de *terc*-butilo

Se agitan 5,00 g de N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil](ciano)metil]acetamida (0,018 moles), 7,86 g (0,036 moles) de carbonato de di-*terc*-butilo, 4,28 g (0,018 moles) de cloruro de níquel (II) hexahidratado en 25 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añaden 3,40 g (0,09 moles) de borohidruro de sodio en porciones. La mezcla de reacción se agita durante la noche. Se añaden 200 ml de acetato de etilo, seguido de 50 ml de agua. Después de la separación, la fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de acetato de etilo.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra dando 4,01 g de material en bruto que se purifica sobre sílice produciendo 1,35 g del producto deseado 2-(acetilamino)-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etilcarbamato de *terc*-butilo (19 %).

Espectro de masas: $[M+1] = 382$.

Preparación de trifluoroacetato de N-{2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}acetamida

Se diluyen 1,30 g de 2-(acetilamino)-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etilcarbamato de *terc*-butilo (0,034 moles) en

una mezcla de diclorometano (2,5 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a sequedad dando 1,34 g del producto deseado trifluoroacetato de N-{2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}acetamida (99 %).

Espectro de masas: $[M+1-HCl] = 282$.

5 **Ejemplo 10: Preparación de 2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanol**

Preparación de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanona

10 A 225 ml de tolueno seco se añadieron 210 ml (0,29 moles) de una disolución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en tolueno/tetrahidrofurano 75:25. La disolución se enfrió a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron lentamente 30 g (0,145 moles) de 3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinacarbonitrilo en 2 horas a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición, la disolución oscura se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 350 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Entonces, la fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), se lavó con agua (300 ml) y se secó sobre magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida dando 33,2 g del producto en bruto como un aceite marrón.

15 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 9:1) dando 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanona: 13,1 g (40 %) como un aceite amarillo.

Espectro de masas: $[M+1] = 224$.

Preparación de 2-bromo-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanona

20 A una disolución de 16,6 g (0,074 moles) de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanona en 150 ml de tetrahidrofurano seco se añadieron en porciones a temperatura ambiente 27,8 g (0,074 moles) de tribromuro de feniltrimetilamonio. La disolución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El sólido formado se eliminó por filtración y las aguas madres se concentraron a vacío. El aceite naranja resultante (32,7 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/diclorometano 3:1) dando 2-bromo-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanona: 10,4 g (46 %) como un aceite amarillo.

Espectro de masas: $[M-1] = 302$.

25 Preparación de 2-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-oxoetil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

30 A una disolución de 1 g (3,3 mmoles) de 2-bromo-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanona en 10 ml de 2-butanona se añadieron sucesivamente 50 mg (0,33 mmoles) de yoduro de potasio y 1,23 g (6,6 mmoles) de ftalimida de potasio. La mezcla de reacción se agitó a $86\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio.

El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró en diclorometano dando 2-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-oxoetil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona: 0,35 g (29 %) como un sólido beis; p.f. = $162\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Espectro de masas: $[M+1] = 369$.

Preparación de 2-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-hidroxi-etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

35 A una suspensión de 36 mg (0,95 mmoles) de borohidruro de sodio en 5 ml de metanol se añadieron a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 700 mg (1,9 mmoles) de 2-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-oxoetil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se llevó a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y el metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se re-extrajo por diclorometano (2 x 50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó dando 0,55 g del producto en bruto como un sólido amarillo.

40 El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 8:2) dando 2-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-hidroxi-etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona: 0,3 g (42 %) como un sólido color crema.

Espectro de masas: $[M+1] = 371$.

45 Preparación de 2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanol

A una suspensión de 150 mg (0,4 mmoles) de 2-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-2-hidroxi-etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 3 ml de etanol se añadieron 0,02 ml (0,4 mmoles) de hidracina monohidratada.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, el sólido blanco se separó por filtración y las aguas madres se concentraron a vacío dando 2-amino-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etanol: 50 mg (52 %) como un sólido amarillo.

Espectro de masas: $[M+1] = 241$.

5 Ejemplos de actividad biológica del compuesto de fórmula general (I)

Ejemplo A: Prueba *in vivo* sobre *Alternaria brassicae* (mancha folicular de crucíferas)

El principio activo probado se prepara por homogenización en Potter en una formulación tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión se diluye entonces con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

10 Plantas de nabo (variedad Pernot) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de tierra de turba-puzolana y cultivadas a 18-20 °C, se tratan en la etapa de cotiledón pulverizando con la suspensión acuosa descrita anteriormente.

Las plantas usadas como controles se tratan con una disolución acuosa que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan pulverizándolas con una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria brassicae* (40.000 esporas por cm^3). Las esporas se recogen de un cultivo de 12-13 días.

15 Las plantas de nabo contaminadas se incuban durante 6-7 días a aproximadamente 18 °C, bajo una atmósfera húmeda.

La clasificación se lleva a cabo 6 a 7 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control.

Bajo estas condiciones se observa protección de buena (al menos del 50 %) a total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 32, 33, 34, 37, 40, 52, 54 y 58.

Ejemplo B: Prueba *in vivo* sobre *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici* (oídio de trigo)

20 El principio activo probado se prepara por homogenización en Potter en una formulación tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión se diluye entonces con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

Plantas de trigo (variedad Audace) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de tierra de turba-puzolana y cultivadas a 12 °C, se tratan en la etapa de 1 hoja (10 cm de altura) pulverizando con la suspensión acuosa descrita anteriormente.

25 Las plantas usadas como controles se tratan con una disolución acuosa que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan espolvoreándolas con esporas de *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*, llevándose a cabo el espolvoreado usando plantas enfermas. La clasificación se lleva a cabo 7 a 14 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control.

30 Bajo estas condiciones se observa protección de buena (al menos del 50 %) a total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 8, 9, 11, 15, 18, 20 y 23.

Ejemplo C: Prueba *in vivo* sobre *Botrytis cinerea* (moho gris del pepino)

El principio activo probado se prepara por homogenización en Potter en una formulación tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión se diluye entonces con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

35 Plantas de pepino (variedad Marketer) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de tierra de turba-puzolana y cultivadas a 18-20 °C, se tratan en la etapa de cotiledón Z11 pulverizando con la suspensión acuosa descrita anteriormente. Las plantas usadas como controles se tratan con una disolución acuosa que no contiene el material activo.

40 Después de 24 horas, las plantas se contaminan depositando gotas de una suspensión acuosa de esporas de *Botrytis cinerea* (150.000 esporas por ml) sobre la superficie superior de las hojas. Las esporas se recogen de un cultivo de 15 días y se suspenden en una disolución nutriente compuesta por:

- 20 g/l de gelatina
- 50 g/l de azúcar de caña
- 2 g/l de NH_4NO_3

- 1 g/l de KH₂PO₄

Las plantas de pepino contaminadas se instalan durante 5/7 días en una sala climática a 15-11 °C (día/noche) y al 80 % de humedad relativa.

La clasificación se lleva a cabo 5/7 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control.

- 5 Bajo estas condiciones se observa protección de buena (al menos del 50 %) a total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 12, 24, 31 y 33.

Ejemplo D: Prueba *in vivo* sobre *Pyrenophora teres* (helminthosporiosis de la cebada)

El principio activo probado se prepara por homogenización en Potter en una formulación tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión se diluye entonces con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

- 10 Plantas de cebada (variedad Express) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de tierra de turba-puzolana y cultivadas a 12 °C, se tratan en la etapa de 1 hoja (10 cm de altura) pulverizando con la suspensión acuosa descrita anteriormente. Las plantas usadas como controles se tratan con una disolución acuosa que no contiene el material activo. Después de 24 horas, las plantas se contaminan pulverizándolas con una suspensión acuosa de esporas de *Pyrenophora teres* (12.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de un cultivo de 12 días. Las plantas de cebada
- 15 contaminadas se incuban durante 24 horas a aproximadamente 20 °C y al 100 % de humedad relativa, y luego durante 12 días al 80 % de humedad relativa.

La clasificación se lleva a cabo 12 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control.

- Bajo estas condiciones se observa protección de buena (al menos del 50 %) a total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 2, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 32, 33, 34, 37, 40, 50, 51, 52,
- 20 53, 54, 56, 57, 58 y 59.

Ejemplo E: Prueba *in vivo* sobre *Peronospora brassicae*

El principio activo probado se prepara por homogenización en Potter en una formulación tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión se diluye entonces con agua para obtener la concentración de material activo deseada.

- 25 Plantas de col (variedad Eminence) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de tierra de turba-puzolana y cultivadas a 18-20 °C, se tratan en la etapa de cotiledón pulverizando con la suspensión acuosa descrita anteriormente. Las plantas usadas como controles se tratan con una disolución acuosa que no contiene el material activo.

Después de 24 horas, las plantas se contaminan pulverizándolas con una suspensión acuosa de esporas de *Peronospora brassicae* (50.000 esporas por ml). Las esporas se recogen de la planta infestada.

Las plantas de col contaminadas se incuban durante 5 días a 20 °C, bajo una atmósfera húmeda.

- 30 La clasificación se lleva a cabo 5 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control.

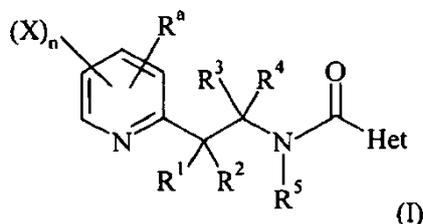
Bajo estas condiciones se observa protección de buena (al menos del 50 %) a total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 46.

- 35 La N-{1-metilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-etil}-4-fenilbenzamida desvelada por la solicitud de patente WO 01/11965 (véase el compuesto 316 en la Tabla D) mostró mala eficacia en *Alternaria brassicae*, y cero eficacia en *Botrytis cinerea* a 330 ppm; la N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-3-nitrobenzamida también desvelada por la solicitud de patente WO 01/11965 (véase el compuesto 307 en la Tabla D) mostró mala eficacia en *Alternaria brassicae* y cero eficacia en *Botrytis cinerea* a 330 ppm; la N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-etil}-benzamida y la N-{1-metilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-benzamida también desveladas por la solicitud de patente WO 01/11965 (véanse los compuestos 304 y 314 en la Tabla D) mostraron cero
- 40 eficacia en *Botrytis cinerea* a 330 ppm; y la N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-4-clorobenzamida, la N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-bromobenzamida y la N-{1-metilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-4-metoxibenzamida también desveladas por la solicitud de patente WO 01/11965 (véanse los compuestos 306, 310 y 315 en la Tabla D) mostraron cero eficacia en *Botrytis cinerea* a 330 ppm.

- 45 La N-{[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]metil}-5-tienilacetamida desvelada por la solicitud de patente WO 01/11965 (véase el compuesto 101 en la Tabla B) mostró escasa eficacia contra *Alternaria brassicae* y nula eficacia contra *Botrytis cinerea* y *Peronospora parasitica* a 330 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

- 5 - n es 1, 2 ó 3;
- R⁸ es un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno;
- cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₆ o un haloalquilo C₁-C₆;
- 10 - R¹, R², R³ y R⁴ se eligen, independientemente de los otros, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₆-carbonilamino, un fenilcarbonilamino, un grupo 2,6 diclorofenil-carbonilamino o un grupo fenilo;

con la condición de que cuando tres de los cuatro sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ sean un átomo de hidrógeno, entonces el cuarto sustituyente no sea un átomo de hidrógeno;

- R⁵ se elige de un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₆, un cicloalquilo C₃-C₆; y
- 15 - Het representa un heterociclo no condensado con 5, 6 ó 7 miembros con uno, dos o tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, estando Het ligado por un átomo de carbono y estando al menos sustituido en la posición orto;

además de sus sales, N-óxidos, complejos metálicos, complejos metaloídicos e isómeros ópticamente activos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque** n es 1 ó 2.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** X es un átomo de halógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, **caracterizado porque** X es cloro.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** R^a es -CF₃.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el 2-piridilo está sustituido en la posición 3 y/o 5.

25 7. Un compuesto según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el 2-piridilo está sustituido en la posición 3 con X y en la posición 5 con R^a.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** el 2-piridilo está sustituido en la posición 3 con -Cl y en la posición 5 con -CF₃.

30 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** R¹ y R² se eligen, independientemente entre sí, de un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un alquil C₁-C₆-carbonilamino.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** R³ y R⁴ se eligen, independientemente entre sí, de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil C₁-C₆-carbonilamino o un grupo fenilo.

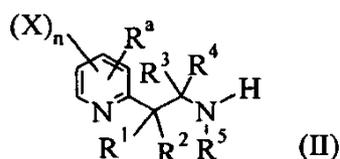
35 11. Un compuesto según la reivindicación 10, **caracterizado porque** R³ y R⁴ se eligen, independientemente entre sí, de un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆ que tiene 1 a 5 átomos de halógeno o un grupo fenilo.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** R⁵ es un átomo de hidrógeno o un cicloalquilo C₃-C₇.

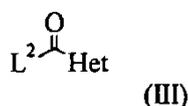
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** Het es un heterociclo de cinco miembros de anillo.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** Het es un heterociclo de seis miembros de anillo.

5 15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-piridina de fórmula general (II) o una de sus sales:



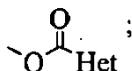
10 en la que X, n, R^a, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; con un derivado de ácido carboxílico de la fórmula general (III)



en la que:

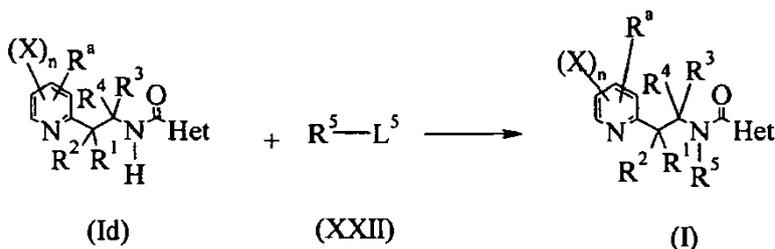
- Het es como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y

15 - L² es un grupo saliente elegido de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, -OR⁶, -OCOR⁶, siendo R⁶ un alquilo C₁-C₆, un haloalquilo C₁-C₆, un bencilo, 4-metoxibencilo, pentafluorofenilo o un grupo de fórmula



en presencia de un catalizador y, si L² es un grupo hidroxilo, en presencia de un agente de condensación.

16. Un procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizado porque** R⁵ es un átomo de hidrógeno y porque el procedimiento se completa por otra etapa según el siguiente esquema de reacción:



20

en la que:

- R¹, R², R³, R⁴, R^a, X, n y Het son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15;

- L⁵ es un grupo saliente elegido de un átomo de halógeno, un 4-metilfenilsulfoniloxi o un metilsulfoniloxi;

25 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (Id) con un compuesto de fórmula general (XXII) para proporcionar un compuesto de fórmula general (I).

17. Una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un soporte agrícolamente aceptable.

30 18. Un procedimiento para combatir preventiva o curativamente los hongos fitopatógenos de cultivos, **caracterizado porque** una cantidad eficaz y no fitotóxica de una composición según la reivindicación 17 se aplica a las semillas de las plantas o a las hojas de las plantas y/o a los frutos de las plantas o al suelo en el que las plantas están creciendo o en el que se desea que crezcan.