

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 386**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01)	C07D 275/02	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 249/10	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 285/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A01N 43/40	(2006.01)
C07D 493/08	(2006.01)	A01N 43/72	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A01N 43/02	(2006.01)
C07D 495/08	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 241/24	(2006.01)		
C07D 239/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2000 E 04027006 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 1516874**

54 Título: **Amidas aromáticas heterocíclicas fungicidas y sus composiciones, métodos de uso y preparación**

30 Prioridad:

20.07.1999 US 144676 P

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

23.09.2015

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268, US**

72 Inventor/es:

**RICKS, MICHAEL J.;
DENT III., WILLIAM H.;
ROGERS, RICHARD B.;
YAO, CHENGLIN;
NADER, BASSAM S.;
MIESEL, JOHN L.;
FITZPATRICK, GINA M.;
MEYER, KEVIN G.;
NIYAZ, NOORMOHAMED M.;
MORRISON, IRENE M. y
GAJEWSKI, ROBERT P.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 386 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

Amidas aromáticas heterocíclicas fungicidas y sus composiciones, métodos de uso y preparación

Reivindicación de prioridad

5 Esta solicitud reivindica una prioridad basada en la solicitud provisional 60/144,676 que fue presentada en la Oficina de patentes y marcas de EE.UU. (U.S. Patent and Trademark Office) el 20 de julio de 1999.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención:

10 La presente invención se refiere al campo de las composiciones y métodos fungicidas. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevas amidas aromáticas heterocíclicas fungicidas y métodos que implican la aplicación de cantidades fungicidamente eficaces de tales compuestos al locus de un fitopatógeno.

Descripción de la técnica anterior:

15 Son bien conocidos en la técnica diversas composiciones y métodos antifúngicos. Se ha identificado la antimicina, por ejemplo, como una sustancia de origen natural producida por *Streptomyces* spp. con propiedades antibióticas (Barrow, C.J.; et al., *Journal of Antibiotics*, 1997, 50(9), 729). También se ha hallado que estas sustancias son fungicidas eficaces (*The Merck Index*, duodécima edición, compilado por S. Budavari, Merck and Co., Whitehouse Station, N.J., 1996, pág. 120). El documento WO 97/08135 describe amidas de ácido acilaminosalicílico que son útiles como pesticidas. El documento EP-A-O-661269 describe amidas de ácido carboxílico heterocíclico sustituidas
20 útiles como fármacos médicos. El documento JP-A-7-233165 describe dilactonas antifúngicas que tienen grupos 3-hidroxipiridincarboxilo con acción antimicótica. Los derivados de *iso*-butirilo, tigloilo, *iso*-valerilo y 2-metilbutirilo de estos últimos compuestos se describen adicionalmente en las siguientes referencias: *Tetrahedron* 1998, 54, 12745-12774; *J. Antibiot.* 1997, 50(7), 551; *J. Antibiot* 1996, 49(7), 639; *J. Antibiot* 1996, 49(12), 1226; y *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4363-4366.

El documento WO 00/26191 se refiere a derivados de picolinamida y controladores de plagas que los contienen como ingrediente activo.

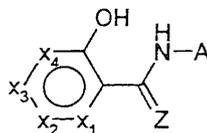
25 El documento WO 99/40081 se refiere a nuevos compuestos antifúngicos y procedimiento para producirlos.

El documento WO 99/11127 se refiere a agente para control del añublo del arroz y agente para control de la sarna del trigo.

30 Sin embargo, continúa existiendo la necesidad de nuevos fungicidas. La presente invención proporciona fungicidas que tienen una elevada actividad residual, mayor actividad a tasas de aplicación más bajas, actividad curativa y un espectro de eficacia más amplio.

Compendio de la invención

La presente invención se define por el conjunto de reivindicaciones adjunto. Describiendo brevemente un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos que comprenden amidas aromáticas heterocíclicas (HAA) de la Fórmula I:



35

Fórmula I

en donde X₁-X₄, Z y A se definen más adelante. La invención también abarca hidratos, sales y complejos de los mismos.

40 La presente invención también proporciona composiciones fungicidas que comprenden la HAA en combinación con vehículos y/o diluyentes fitológicamente aceptables. También se describen métodos para el uso de los compuestos y composiciones de amida heterocíclica aromática.

Es un objeto de la presente invención proporcionar HAA y composiciones de la misma que sean eficaces como agentes antifúngicos.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método *in vitro* para el control y/o prevención de infestaciones fúngicas, método que incluye la aplicación de HAA y composiciones que la contienen.

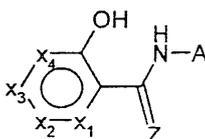
Otros objetos y ventajas de la presente invención se harán evidentes de la descripción que sigue.

Alcance general de la invención

La presente invención se refiere a diversos compuestos de HAA que son activos como agentes antifúngicos. También se incluyen formulaciones que incluyen los compuestos de HAA y métodos de uso de los compuestos y formulaciones de HAA. También se describen los métodos para preparar los compuestos de HAA y su método de preparación y uso como fungicidas.

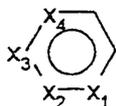
Compuestos de HAA

Los nuevos compuestos de HAA antifúngicos de la presente invención se describen por la siguiente Fórmula I:



Fórmula I

10 en donde:



a) representa un anillo aromático heterocíclico de 6 miembros en el cual X₁ es N, X₂ y X₃ son CH y X₄ es CH, COMe, CMe, CCl, COEt ó CSMe,

b) Z es O, S ó NOR_z en el cual R_z es H ó alquilo C₁-C₃; y

15 c) A representa

(i) cicloalquilo C₃-C₁₄, que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, o bien

20 (ii) un sistema anular bi- o tricíclico C₆-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

25 en donde grupos alquilo, alqueno y alquino están sin sustituir o bien están sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, arilo, ariltio, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, acilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, carboariloxi, carboheteroariloxi, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

30 en donde grupos arilo son grupos fenilo o naftilo y grupos heteroarilo son anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos y en donde anillos heteroaromáticos pueden estar condensados a otros sistemas aromáticos, en donde grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o bien están sustituidos con uno o más grupos seleccionados de nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, OC(O)alquilo C₁-C₆, OC(O)arilo, OC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)alquilo C₁-C₆, NHC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)arilo, NHC(O)heteroarilo, cicloalquiltio C₃-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₆, cicloalquilsulfino C₃-C₆, ariloxi, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, ariltio, arilsulfino, arilsulfonilo, C(O)R_y, C(NOR_x)R_y

35 en donde R_y y R_x son, de manera independiente, H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo en los cuales cualquier sustituyente que contenga alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos;

con la salvedad de que están excluidos los siguientes compuestos:

40 -3-hidroxi-4-metoxi-N-(1'-bencilpiperidin-4'-il)picolinamida:

-(2'-trans)-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-metilciclohexil)picolinamida;

-(2'-cis)-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-metilciclohexil)picolinamida;

45

-3-hidroxi-4-metoxi-N-(4'-metilciclohexil)picolinamida;

-3-hidroxi-4-metoxi-N-(4'-hidroxiciclohexil)picolinamida; y

-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-hidroxiciclohexil)picolinamida.

Los términos alquilo, alquenilo, alquinilo y similares, tal como se emplean en la presente memoria, incluyen dentro de su alcance grupos tanto lineales como ramificados; se pretende que los términos alquenilo, alquenileno y similares incluyan grupos que contienen uno o más dobles enlaces; y se pretende que los términos alquinilo, alquinileno y similares incluyan grupos que contienen uno o más triples enlaces. Cicloalquilo, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a grupos cicloalquilo C₃-C₁₄ que contienen 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones. Sistemas anulares bi- o tricíclicos se refiere a sistemas anulares alifáticos C₆-C₁₄ que contienen 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones. Los términos precedentes contemplan además formas ya sean sustituidas o no sustituidas. Salvo que se defina específicamente de otra manera, una forma sustituida se refiere a la sustitución con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, arilo, ariltio, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, acilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, carboariloxi, carboheteroariloxi, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆. Todos los términos y definiciones anteriores suponen que se cumplen las reglas de enlace químico y energía de tensión.

El término arilo, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo o naftilo sustituido. El término heteroarilo se refiere a cualquier anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos; estos anillos heteroaromáticos también pueden estar condensados a otros sistemas aromáticos. Los términos precedentes contemplan además formas ya sean sustituidas o no sustituidas. Una forma sustituida se refiere a la sustitución con uno o más grupos seleccionados de nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, OC(O)alquilo C₁-C₆, OC(O)arilo, OC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)alquilo C₁-C₆, NHC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)arilo, NHC(O)heteroarilo, cicloalquiltio C₃-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₆, ariloxi, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariltio, arilsulfonilo, arilsulfonilo, C(O)R_Y, C(NOR_X)R_Y donde R_Y y R_X son, de manera independiente, H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo en los cuales cualquier sustituyente que contenga alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, y siempre que se cumplan las reglas de enlace químico y energía de tensión.

Los términos halógeno y halo, tal como se emplean en la presente memoria, incluyen cloro, bromo, flúor y yodo. Los términos haloalquilo y similares se refieren a grupos sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término Me, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo metilo. El término Et se refiere a un grupo etilo. El término Pr se refiere a un grupo propilo. El término Bu se refiere a un grupo butilo. El término EtOAc se refiere a acetato de etilo.

El término alcoxi, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada. El término haloalcoxi se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término heteroátomo, tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a O, S y N.

Se apreciará que ciertas combinaciones de grupos sustituyentes para compuestos que caen dentro de las definiciones dadas en la presente memoria serán imposibles de preparar por razones estéricas y/o químicas. Tales compuestos no se incluyen dentro del alcance de la invención.

Se pueden preparar diversos hidratos, sales y complejos de compuestos de Fórmula I de las maneras convencionales. Por ejemplo, se pueden formar sales reemplazando el átomo de hidrógeno hidroxílico con un catión, por ejemplo NH₄⁺, ⁺N(Bu)₄, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Li⁺, Mg²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, etc. Estos derivados también son útiles de acuerdo con la presente invención.

A lo largo del presente documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius (°C) y todos los porcentajes son porcentajes en peso, salvo que se indique otra cosa. El término ppm se refiere a partes por millón. El término psi se refiere a libras por pulgada cuadrada. El término p.f. se refiere a punto de fusión. El término p.e. se refiere a punto de ebullición.

Preparación de compuestos

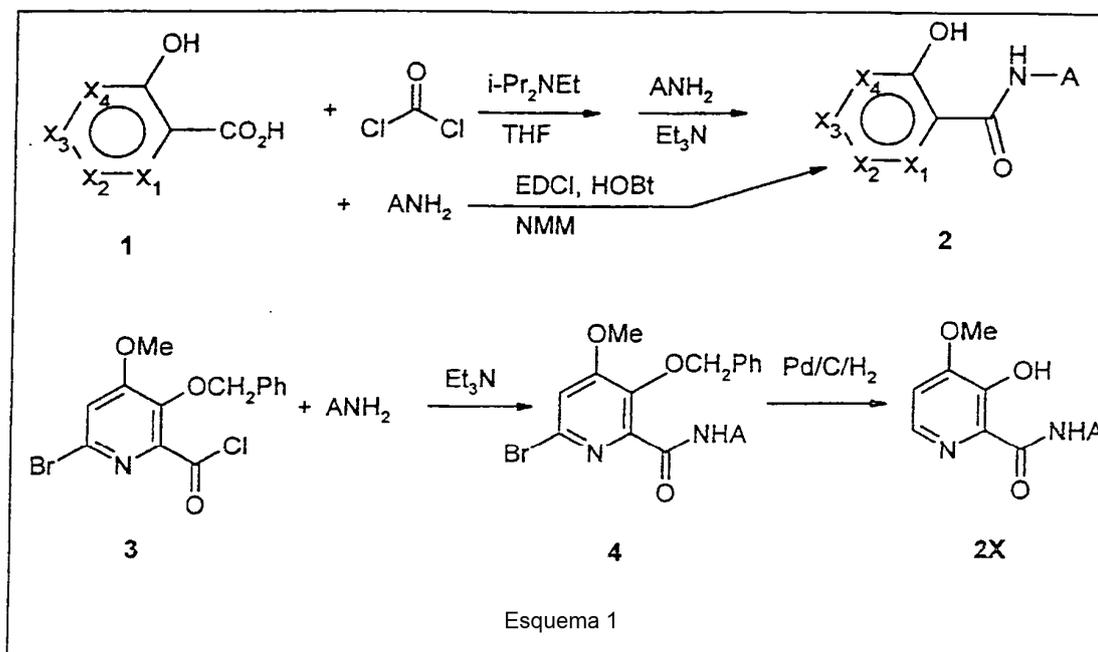
Los compuestos de la presente invención se preparan utilizando procedimientos químicos bien conocidos. Los materiales de partida requeridos están disponibles comercialmente o bien se sintetizan fácilmente utilizando procedimientos tipo.

PREPARACIÓN GENERAL DE PIRIDIN-2-CARBOXAMIDAS.

Las HAA (2) deseadas se preparan haciendo reaccionar el ácido carboxílico *orto*-hidroxiheteroaromático (1) adecuado con una amina en presencia de un reactivo copulante (fosgeno o hidrocloreto de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida [EDCI]), además de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y un

captador de ácido, por ejemplo *N*-metilmorfolina (NMM), trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) o diisopropiletilamina) (Esquema 1). En algunos casos podrían hacerse reaccionar cloruros de ácido con grupos hidroxí protegidos, tales como (3), con la amina apropiada para proporcionar las amidas intermedias (4). La eliminación de los grupos protectores mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio (Pd) proporciona el producto (2X) deseado.

5

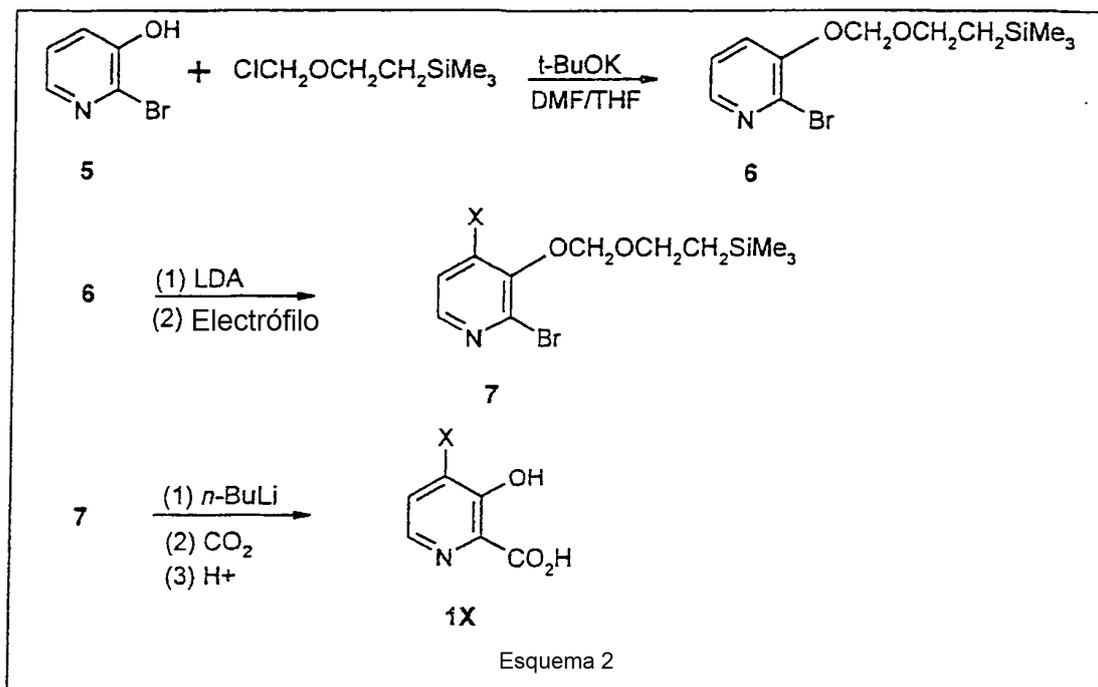


PREPARACIÓN DE LOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS ORTO-HIDROXIHETEROAROMÁTICOS 1.

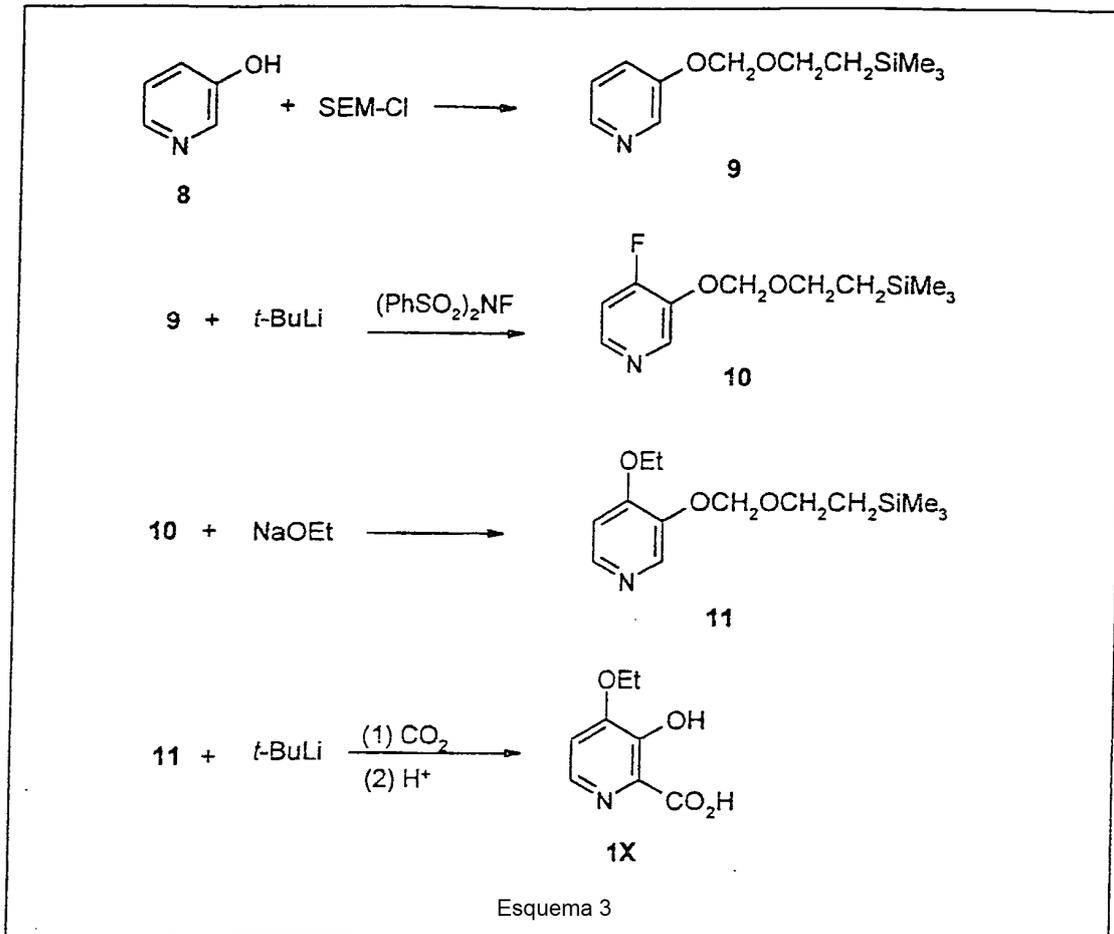
En el Esquema 2 se muestra preparación de ácidos carboxílicos 1 ($X_1 = \text{N}$, $X_2 = X_3 = \text{CH}$, $X_4 =$ de manera independiente C-Me, C-SMe, C-Cl). La reacción de 3-hidroxi-2-bromopiridina (5) con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) utilizando *tert*-butóxido de potasio como base en una mezcla 1:1 de dimetilformamida (DMF) - tetrahidrofurano (THF) proporcionó el éter 6 deseado. La desprotonación de 6 con diisopropilamida de litio (LDA), seguida de condensación con el electrófilo apropiado (yodometano, disulfuro de dimetilo o hexacloroetano) proporcionó la piridina 7 sustituida en posición 4. El intercambio bromo/litio entre 7 y *n*-butil-litio (*n*-BuLi) seguido de carboxilación con dióxido de carbono (CO_2) e hidrólisis ácida proporcionó el ácido 3-hidroxipicolínico sustituido en posición 4, 1X, necesario.

10

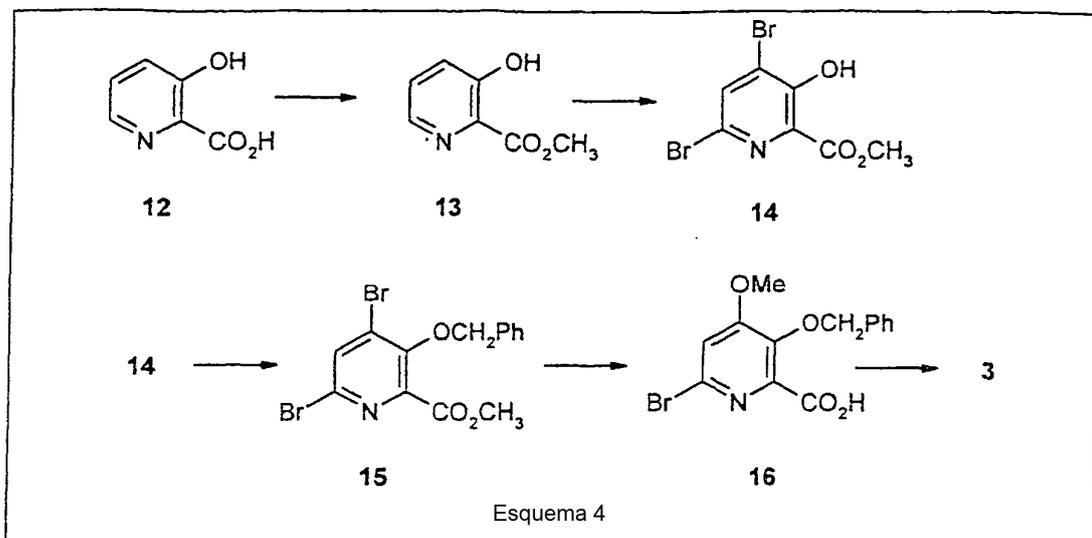
15



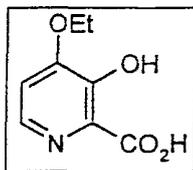
5 Como alternativa, se podría condensar 3-hidroxipiridina (8) con SEM-Cl para proporcionar 9 (Esquema 3). La desprotonación de 9 con *tert*-butil-litio (*t*-BuLi), seguida de condensación con *N*-fluorobencensulfonimida proporcionó el 4-fluoroderivado 10. La condensación de 10 con etóxido de sodio proporcionó el diéter 11. La desprotonación de 11 con *t*-BuLi seguida de carboxilación e hidrólisis ácida proporcionó la 4-etoxipiridina 1X (X = OEt) deseada.



En el Esquema 4 se esboza la preparación de cloruro de ácido 3. Así, se convirtió ácido 3-hidroxipicolínico (12) en el éster metílico 13 en metanol a reflujo utilizando trifluoruro de boro como catalizador. Después se bromó 13 utilizando bromo en base acuosa para proporcionar el dibromuro 14. Después se preparó el éter bencílico 15 por condensación de 14 con cloruro de bencilo en presencia de hidruro de sodio. La metanólisis cuidadosa de 15 en metanol/carbonato de potasio proporcionó el derivado de ácido 4-metoxipicolínico 16. La conversión de 16 en el cloruro de ácido 3 se llevó a cabo con cloruro de oxalilo utilizando benceno como disolvente y una cantidad catalítica de DMF.



PREPARACIÓN DE ÁCIDO 4-ETOXI-3-HIDROXIPICOLÍNICO (1, $X_1 = N$, $X_2 = X_3 = H$, $X_4 = COEt$) (VÉANSE LOS ESQUEMAS 1 Y 3).



a. PREPARACIÓN DE 3-(2-(TRIMETILSILIL)ETOXIMETOXI)PIRIDINA (9).

- 5 A una mezcla agitada de DMF (100 mL) y THF (100 mL), se añadió *tert*-butóxido de potasio sólido (17,96 g, 0,16 mol). Cuando se hubo disuelto todo el sólido, se enfrió la solución a ≤ 5 °C y se añadió de una sola vez 3-hidroxipiridina (14,25 g, 0,15 mol). Después de agitar durante 10 minutos, se enfrió la mezcla a -10 °C y se añadió gota a gota SEM-Cl (25 g, 0,15 mol) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura interna en ≤ -5 °C. Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua (600 mL) y después se extrajo con éter (3 x 150 mL). Se combinaron los extractos en éter, se lavaron secuencialmente con NaOH 2 N (100 mL), agua (50 mL) y solución saturada de NaCl (100 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para proporcionar un líquido pardo. La destilación proporcionó el éter deseado 9 en forma de un líquido incoloro (20,8 g), p.e. $95-99$ °C a 0,03 mm Hg.

b. PREPARACIÓN DE 4-FLUORO-3-(2-(TRIMETILSILIL)ETOXIMETOXI)PIRIDINA (10).

- 15 A una solución agitada de 9 (12,39 g, 0,055 mol) en éter (200 mL) enfriada a ≤ -70 °C bajo una atmósfera de argón, se añadió lentamente *t*-BuLi (40 mL, solución 1,5 M en pentano). Durante la adición, se mantuvo la temperatura de reacción en ≤ -68 °C. Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla 60 minutos adicionales a ≤ -70 °C y después se transfirió a través de una cánula a una solución agitada de *N*-fluorobencensulfonimida (18,92 g) en THF seco (200 mL), que también estaba enfriada a ≤ -70 °C bajo argón. Cuando se hubo completado la adición, se retiró el baño refrigerante y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) y se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo. La cromatografía (gel de sílice, hexano-acetona 9:1) proporcionó el producto 10 deseado en forma de un aceite de color naranja (7,5 g) que contenía aproximadamente 15% de material de partida. Esta mezcla bruta se empleó directamente en la siguiente reacción.

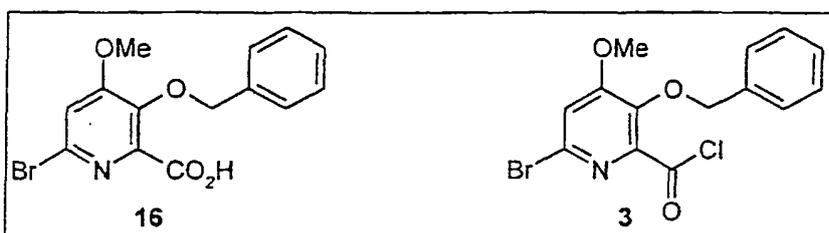
25 c. PREPARACIÓN DE 4-ETOXI-3-(2-(TRIMETILSILIL)ETOXIMETOXI)PIRIDINA (11).

- A una solución agitada de etóxido de sodio (0,9 g, 13 mmol) en etanol (10 mL) se añadió de una sola vez 10 (1,07 g, 4,4 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 horas y después se vertió en agua (100 mL). Se extrajo con éter (3x50 mL) la mezcla resultante. Se combinaron los extractos en éter, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. Se cromatografió (gel de sílice, hexano-acetona 4:1) el aceite de color ámbar resultante para proporcionar 11 en forma de un aceite amarillo (0,6 g).

d. ÁCIDO 4-ETOXI-3-HIDROXIPYRIDIN-2-CARBOXÍLICO (1, $X_1 = N$, $X_2 = X_3 = CH$, $X_4 = COEt$).

- 35 Se enfrió a ≤ -70 °C una solución agitada de 11 (2,9 g) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de argón. A esto se añadió lentamente *t*-BuLi (8 mL, solución 1,5 M en pentano) mientras se mantenía la temperatura de reacción en ≤ -66 °C. Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla a ≤ -70 °C durante 45 minutos y después se vertió en una suspensión de hielo seco triturado en éter. Se agitó la mezcla resultante hasta que alcanzó la temperatura ambiente y después se evaporaron los disolventes. Se añadieron THF (25 mL) y HCl 4 N (15 mL) al residuo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante dos horas. Al final de este período, se filtró el material insoluble, se lavó con un pequeño volumen de THF y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,05 g).

PREPARACIÓN DE ÁCIDO 6-BROMO-3-BENCILOXI-4-METOXIPYRIDIN-2-CARBOXÍLICO (16) Y SU CLORURO DE ÁCIDO (3) (VÉASE EL ESQUEMA 4).



a. PREPARACIÓN DE 4,6-DIBROMO-3-HIDROXIPIRIDIN-2-CARBOXILATO DE METILO (14).

A un matraz de 2 L, con 3 bocas, equipado con un embudo de goteo y un agitador mecánico, se añadió agua (800 mL) y 3-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (15,3 g). A esta solución agitada se añadió lentamente bromo (32 g). A medida que avanzaba la reacción, se separó un sólido de la solución y la mezcla de reacción se volvió difícil de agitar. Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla vigorosamente hasta que desapareció el color de bromo. La $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de una pequeña muestra del producto bruto mostró que se trataba de una mezcla aproximadamente 3:1 de productos mono y dibromado. Se añadió con cuidado carbonato de sodio (31,8 g) a la mezcla de reacción y después se añadió gota a gota bromo adicional (12 g). Cuando hubo desaparecido el color de bromo, se ajustó la mezcla de reacción a pH aproximadamente 5 con HCl conc. y se extrajo la mezcla resultante con CH_2Cl_2 (3x150 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar un sólido de color naranja (14 g). Se pudo recrystalizar este material en metilciclohexano (después de tratamiento con carbón) para proporcionar 14 en forma de un sólido blanco, p.f. 181-183 °C.

b. PREPARACIÓN DE 4,6-DIBROMO-3-BENCILOXIPIRIDIN-2-CARBOXILATO DE METILO (15).

A una mezcla agitada de hidruro de sodio (0,6 g) en DMF (50 mL) se añadió lentamente 14 (7,1 g). Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió de una sola vez cloruro de bencilo (3,05 g). Después se calentó la mezcla a 90 °C durante seis horas, se enfrió, se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con éter (2x200 mL). Se combinaron los extractos en éter, se lavaron con NaOH 2 N (50 mL), se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente para proporcionar 15 en forma de un sólido de color amarillo claro (8,3 g).

La recrystalización en un pequeño volumen de metanol proporcionó una muestra analítica, p.f. 75-76 °C.

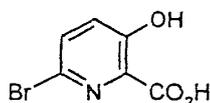
c. ÁCIDO 6-BROMO-3-BENCILOXI-4-METOXIPIRIDIN-2-CARBOXÍLICO (16).

Se calentó a reflujo durante 30 horas una mezcla vigorosamente agitada de 15 (25,5 g), carbonato de potasio (75 g) y metanol (300 mL). Se enfrió la mezcla, se vertió en agua (800 mL) y se ajustó el pH a 2 mediante la adición de HCl conc. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3x150 mL) la mezcla resultante. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite casi incoloro (20,5 g) que solidificó lentamente al reposar. Se recrystalizó éste en metanol (125 mL)/agua (40 mL) para proporcionar el ácido 16 deseado (11,6 g), p.f. 134-135 °C.

d. PREPARACIÓN DE CLORURO DE 6-BROMO-3-BENCILOXI-4-METOXIPIRIDIN-2-CARBONILO (3).

A una mezcla agitada de 16 (2,54 g, 7,5 mmol) en benceno (30 mL) que contenía DMF (3 gotas) se añadió cloruro de oxalilo (1,90 g, 15 mmol) en una sola porción. Cuando hubo cesado el desprendimiento de gas (aproximadamente 45 minutos) se agitó la solución, ahora homogénea, durante 15 minutos adicionales y después se evaporó el disolvente. Se añadió 1,2-dicloroetano (30 mL) y nuevamente se evaporó el disolvente para proporcionar un rendimiento cuantitativo de 3 en forma de un aceite casi incoloro. Se disolvió este material en CH_2Cl_2 (10 mL) ó THF (10 mL) y se empleó directamente en reacciones de copulación posteriores.

35 ÁCIDO 6-BROMO-3-HIDROXIPICOLÍNICO (17).

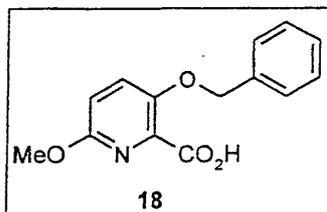


17

A una solución agitada mecánicamente de 3-hidroxipicolinato de metilo (30,6 g) en agua (800 mL) se añadió lentamente bromo (32 g) a lo largo de un período de 30 minutos. Cuando se hubo completado la adición, se continuó agitando durante una hora adicional. Se añadió éter (300 mL) y se continuó agitando hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se separó la capa orgánica y se extrajo con éter (200 mL) la fase acuosa. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente para proporcionar 32,8 g de 6-bromo-3-hidroxipicolinato de metilo en forma de un sólido casi blanco. La recrystalización en metanol/agua proporcionó una muestra analítica, p.f. 115-117 °C.

A una solución agitada de este éster (2,32 g) en THF (15 mL) se añadió de una sola vez una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 g) en agua (7 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente y después se vertió en agua (100 mL). Se ajustó el pH a aproximadamente 3 con HCl 1 N, y a continuación se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) la mezcla. Se secó (MgSO_4) el extracto orgánico, se filtró y se concentró para proporcionar 2,0 g de un sólido de color blanco, cuyos $^1\text{H-NMR}$ y MS eran consistentes con el ácido del título 17 deseado.

ÁCIDO 3-BENCILOXI-6-METOXIPICOLÍNICO (18).

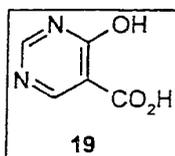


Se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas una solución de 3-benciloxipicolinato de metilo (4,86 g) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,75 g, 60% de perácido) en CH₂Cl₂ (100 mL). Después se extrajo la mezcla de reacción con solución de bisulfito de sodio al 5% (100 mL) y luego con solución 0,5 N de NaOH (150 mL). Después de secar (MgSO₄), se evaporó el disolvente para proporcionar 4,9 g de 3-benciloxipicolinato-1-óxido de metilo en forma de un sólido blanco. La recrystalización en metilciclohexano/tolueno proporcionó un sólido cristalino, p.f. 104-106 °C.

Se agitó y calentó en un baño de aceite a 125 °C durante 3 horas una solución de este compuesto (16,1 g) en anhídrido acético (80 mL). Se eliminó en un evaporador rotatorio el anhídrido acético en exceso y se tomó en metanol (200 mL) el residuo. Se añadió ácido sulfúrico conc. (1 mL) y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 90 minutos. Se evaporó el disolvente y después se añadió bicarbonato de sodio saturado al residuo. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) la mezcla resultante. Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar 15,5 g de 3-benciloxi-6-hidroxipicolinato de metilo en forma de un sólido amarillo. La recrystalización en tolueno proporcionó un sólido de color amarillo pálido, p.f. 91-92 °C.

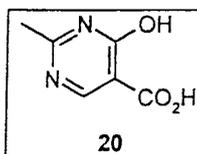
A una solución agitada de este compuesto (10,25 g) en tolueno (125 mL), calentada en un baño de aceite a 60 °C, se añadió carbonato de plata (16,6 g) y después yoduro de metilo (8,52 g). Se agitó la mezcla resultante y se calentó durante 3 horas a 60 °C. Después de enfriar, se filtró la mezcla a través de Celite® y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite amarillo. La cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona 4:1) proporcionó un aceite casi incoloro, cuyos datos de ¹H-NMR y MS eran consistentes con 3-benciloxi-6-metoxipicolinato de metilo. La hidrólisis de este éster para dar el ácido del título 18 se llevó a cabo con LiOH·H₂O como se ha descrito más arriba para ésteres relacionados.

ÁCIDO 4-HIDROXIPIRIMIDIN-5-CARBOXÍLICO (19) (ejemplo de referencia).



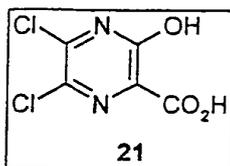
Se puede preparar 4-hidroxipirimidin-5-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento de M. Pesson et al., *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* 1974, 9, 585. Se trató con LiOH·H₂O (373 mg, 8,9 mmol) una solución de este éster (500 mg, 3 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (5 mL) y se agitó durante la noche. Se inactivó con HCl conc. (1 mL) la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se secó (MgSO₄) el extracto orgánico combinado y se concentró para proporcionar 260 mg del compuesto del título 19 en forma de un sólido de color naranja, p.f. 220 °C (desc.).

ÁCIDO 4-HIDROXI-2-METILPIRIMIDIN-5-CARBOXÍLICO (20) (ejemplo de referencia).



Se preparó 4-hidroxi-2-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento de Geissman et al., *J. Org. Chem.*, 1946, 11, 741. Se trató con LiOH·H₂O (431 mg, 10,3 mmol) una solución de este éster (750 mg, 4,11 mmol) en THF (10 mL) y MeOH (5 mL) y se agitó durante una noche. Se inactivó con HCl conc. (1 mL) la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se secó (MgSO₄) el extracto orgánico combinado y se concentró para proporcionar 155 mg del compuesto del título 20 en forma de un sólido blanco, p.f. 180 °C (desc.).

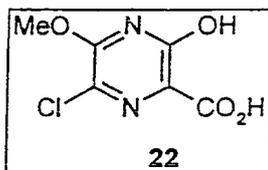
ÁCIDO 5,6-DICLORO-3-HIDROXIPIRAZIN-2-CARBOXÍLICO (21) (ejemplo de referencia).



5 Se agitó 3-amino-5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 23 mmol) en ácido sulfúrico conc. (140 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente nitrito de sodio, manteniendo la temperatura cercana a 0 °C. Después de 30 minutos adicionales a 0 °C, se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se vertió la mezcla en 500 g de hielo, produciendo burbujeo y formación de espuma. Transcurridos 30 minutos, se extrajo 3 veces con EtOAc la mezcla. Se secó (MgSO₄) el extracto orgánico combinado, se filtró y se concentró. Se lavó con agua el sólido amarillo que quedó y se secó al aire, para dejar 5,0 g de un sólido amarillo, p.f. 114-116 °C, cuyo espectro ¹³C-NMR era consistente con el éster metílico del compuesto del título.

10 Se trató con NaOH 1 N (20 mL) este sólido (5,0 g) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 1,5 horas. Después de dejar enfriar, se acidificó la mezcla con HCl conc. y luego se extrajo 3 veces con EtOAc. El secado (MgSO₄), la filtración y la concentración proporcionaron 0,48 g de un sólido de color amarillo oscuro, cuyos espectros ¹H-NMR y MS eran consistentes con el ácido del título 21.

ÁCIDO 6-CLORO-3-HIDROXI-5-METOXIPIRAZIN-2-CARBOXÍLICO (22) (ejemplo de referencia).



15 Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla agitada de 3-amino-5,6-dicloropirazin-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 23 mmol) y metóxido de sodio (3,6 g, 67,5 mmol) en MeOH absoluto (50 mL), luego se dejó enfriar y se acidificó con HCl conc. Se recogió por filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 3,6 g de un sólido de color pardo. La recristalización en hexano-EtOAc (1:1) proporcionó 2,6 g de un sólido de color amarillo pálido cuyos espectros eran consistentes con 3-amino-6-cloro-5-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo.

20

Se tomó este compuesto (1 g, 4,6 mmol) en ácido sulfúrico conc., se enfrió a 0 °C, y se trató lentamente con nitrito de sodio (0,5 g, 6,9 mmol). Después de 30 minutos a 0 °C, se vertió la mezcla en 300 g de hielo/agua, produciendo formación de espuma. Se continuó agitando durante 30 minutos y después se recogió por filtración el sólido y se lavó con agua. Se tomó en EtOAc el sólido húmedo, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Esto proporcionó 0,95 g de un sólido casi blanco, p.f. 180-182 °C, cuyos espectros de NMR eran consistentes con 6-cloro-3-hidroxi-5-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo.

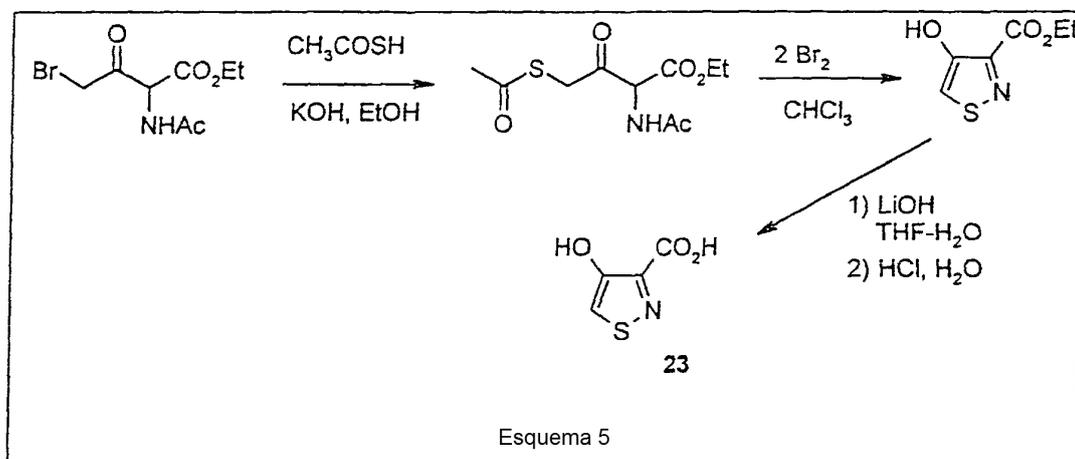
25

Se trató con NaOH 1 N (60 mL) este sólido (0,9 g, 4,1 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora, y después se acidificó con HCl conc. Se recogió por filtración el precipitado y se lavó con agua, después se disolvió en EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Esto proporcionó 0,62 g de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 170-173 °C, cuyos espectros eran consistentes con el ácido del título 22 deseado.

30

ÁCIDO 4-HIDROXIISOTIAZOL-3-CARBOXÍLICO (23) (ejemplo de referencia).

Este ácido se obtuvo siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 5.

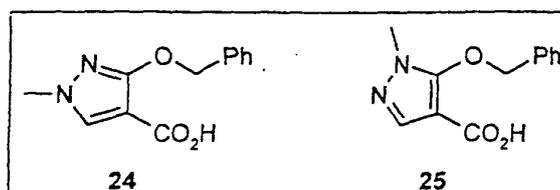


5 Así, se añadió ácido tiolacético (8,36 g, 0,11 mol) a una solución agitada de KOH sólido (del 88%, 6,98 g, 0,11 mol) en 75 mL de EtOH en un matraz purgado con nitrógeno, y se añadieron lavando 25 mL de EtOH. Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 5 minutos en el matraz tapado. A esto se añadieron 0,1 mol del compuesto bromado bruto (recién preparado según M. Hatanaka y T. Ishimaru, *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 798). Se purgó abundantemente el matraz con nitrógeno y se cerró. Se agitó la mezcla en un baño de agua a temperatura ambiente durante 3 horas y después se vertió en 300 mL de CH₂Cl₂ y 1.000 mL de agua. Se extrajo la capa acuosa cuatro veces con 200 mL de CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 100 mL de agua fría y solución saturada de sal y se secaron. Se filtró la mezcla bruta y se concentró. Se cromatografió sobre gel de sílice el aceite resultante, utilizando éter dietílico como eluyente, para proporcionar 13 g de un aceite de color amarillo claro que solidificó al reposar para dar un sólido gomoso. Los datos espectrales eran consistentes con 2-acetilamino-4-acetiltio-3-oxobutanoato de etilo.

15 A una solución agitada rápidamente de este compuesto (12,95 g) en 450 mL de cloroformo, enfriada en un baño de hielo por debajo de 5 °C, se añadió gota a gota durante 45 minutos bromo (15,8 g, 2 equivalentes) en 50 mL de cloroformo. Se continuó agitando en el baño de hielo durante 45 minutos adicionales, y después a temperatura ambiente durante 30 horas. Después se lavó la mezcla con 200 mL de agua, seguidos de otros 100 mL de agua. Se volvieron a extraer con 100 mL de cloroformo los lavados acuosos combinados. Se lavaron con solución salina saturada las soluciones en cloroformo combinadas y se secaron sobre MgSO₄. Se filtró la solución y se concentró hasta un aceite bruto. Se cromatografió éste sobre gel de sílice empleando un gradiente en serie de éter de petróleo-CH₂Cl₂ (3:1) a CH₂Cl₂, para proporcionar primeramente 0,79 g de 5-bromo-4-hidroxiisotiazol-3-carboxilato de etilo y luego 3,40 g de 4-hidroxiisotiazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros, p.f. 44-7 °C, consistentes por MS y ¹H-NMR.

25 A 710 mg de este último éster en 30 mL de THF se añadieron 370 mg de LiOH·H₂O (2,2 equivalentes) en 10 mL de agua. Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente y después se enfrió en el frigorífico. Se recogió por filtración el sólido precipitado para proporcionar 710 mg de la sal de dilio del ácido carboxílico. Se tomó esta sal en 7 mL de agua, se enfrió en un baño de hielo y se llevó a pH 1 mediante la adición de HCl 2 N. Se extrajo tres veces con 50 mL de EtOAc la solución resultante. Se lavaron con 5 mL de salmuera los extractos combinados y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se colocó el filtrado en el frigorífico. Se volvió a filtrar la solución enfriada y se concentró el filtrado para proporcionar 230 mg de un sólido incoloro, p.f. 185-89 °C, cuyos espectros ¹H-NMR y ¹³C-NMR eran consistentes con el compuesto del título 23.

ÁCIDO 3-BENCILOXI-1-METILPIRAZOL-4-CARBOXÍLICO (24) Y ÁCIDO 5-BENCILOXI-1-METILPIRAZOL-4-CARBOXÍLICO (25) (ejemplo de referencia).



35 Una mezcla de 3-hidroxi-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo y 5-hidroxi-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (obtenida por el procedimiento de Y. Wang, *et al.*, *Zhejiang Gongxueyuan Xuebao*, 1994, 2, 67) fue bencilada según el procedimiento de S. Yamamoto, *et al.*, patente japonesa JP 62148482, 1987, y se separó la mezcla mediante

cromatografía en columna, empleando hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente, para proporcionar 3-benciloxi-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo y 5-benciloxi-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo, que eran puros por $^1\text{H-NMR}$.

5 Se trató con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (91 mg, 2,17 mmol) 3-benciloxi-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (283 mg, 1,08 mmol) en THF (10 mL), MeOH (2 mL), y agua (5 mL) y se agitó durante una noche. Se inactivó con HCl conc. (1 mL) la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas y se concentraron para proporcionar un sólido blanco (227 mg), p.f. 169-172 °C, cuyos espectros eran consistentes con ácido 3-benciloxi-1-metilpirazol-4-carboxílico (24).

10 Se hidrolizó de manera análoga 5-benciloxi-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (755 mg, 2,9 mmol) empleando $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (243 mg, 5,8 mmol) en THF (20 mL), MeOH (4 mL) y agua (10 mL), para proporcionar 608 mg de ácido 5-benciloxi-1-metil-4-carboxílico (25) en forma de un sólido blanco, p.f. 117-122 °C.

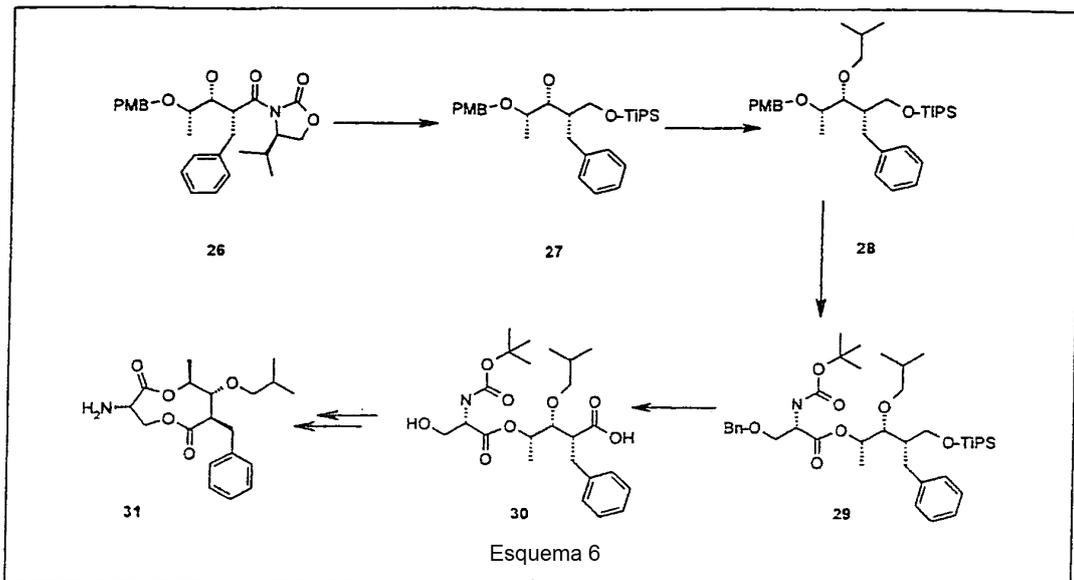
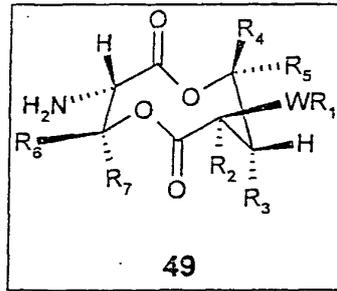
PREPARACIÓN DE OTROS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS HETEROAROMÁTICOS (ejemplos de referencia).

Se preparó ácido 4-hidroxinicotínico por el procedimiento de M. Mittelbach *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim, Alemania)* 1985, 318, 481-486. Se puede preparar ácido 2-hidroxi-6-metilnicotínico siguiendo el método de A. Dornow, *Chem. Ber.* 1940, 73, 153. Se puede preparar ácido 4,6-dimetil-2-hidroxinicotínico siguiendo el método de R. Mariella y E. Belcher, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2616. Se puede preparar ácido 5-cloro-2-hidroxi-6-metilnicotínico por el procedimiento de A. Cale *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2178. Se puede preparar ácido 2,5-dihidroxinicotínico por el método de P. Nantka-Namirski y A. Rykowski, *Chem. Abstr.*, 1972, 77, 114205. Se preparó ácido 3-hidroxiisonicotínico según el método de J.D. Crum y C.H. Fuchsman, *J. Heterocycl. Chem.* 1966, 3, 252-256. Se puede preparar 3-hidroxipirazin-2-carboxílico según el método de A.P. Krapcho *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* 1997, 34, 27. Se puede preparar ácido 5,6-dimetil-3-hidroxipirazin-2-carboxílico por hidrólisis del correspondiente éster etílico, cuya síntesis ha sido descrita por S.I. Zavyalov y A.G. Zavozin, *Izv. Akad. Nauk SSSR*, 1980, (5), 1067-1070. Se preparó ácido 4-hidroxipiridazin-3-carboxílico por el método de I. Ichimoto, K. Fujii y C. Tatsumi, *Agric. Biol. Chem.* 1967, 31, 979. Se preparó ácido 3,5-dihidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico por el método de E. Falco, E. Pappas, y G. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1938. Se preparó ácido 5-hidroxi-3-metiltio-1,2,4-triazin-6-carboxílico siguiendo el método de R. Barlow y A. Welch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1258. Se prepararon los ácidos hidroxiiisotiazol-, hidroxiiisoxazol- e hidroxipirazol-carboxílicos por el método de T.M. Willson *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 1043. Se preparó ácido 3-hidroxi-1,2,5-tiadiazol-4-carboxílico por el método de J.M. Ross *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 2861. Se obtuvo ácido 3-hidroxiiisoxazol-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito por K. Bowden *et al.*, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 172. Se generó 3-hidroxi-1-fenilpirazol-4-carboxilato de etilo según el método de A.W. Taylor y R.T. Cook, *Tetrahedron*, 1987, 43, 607. Se preparó ácido 3-benciloxiquinolin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento de D.L. Boger y J.H. Chen, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7369-7371.

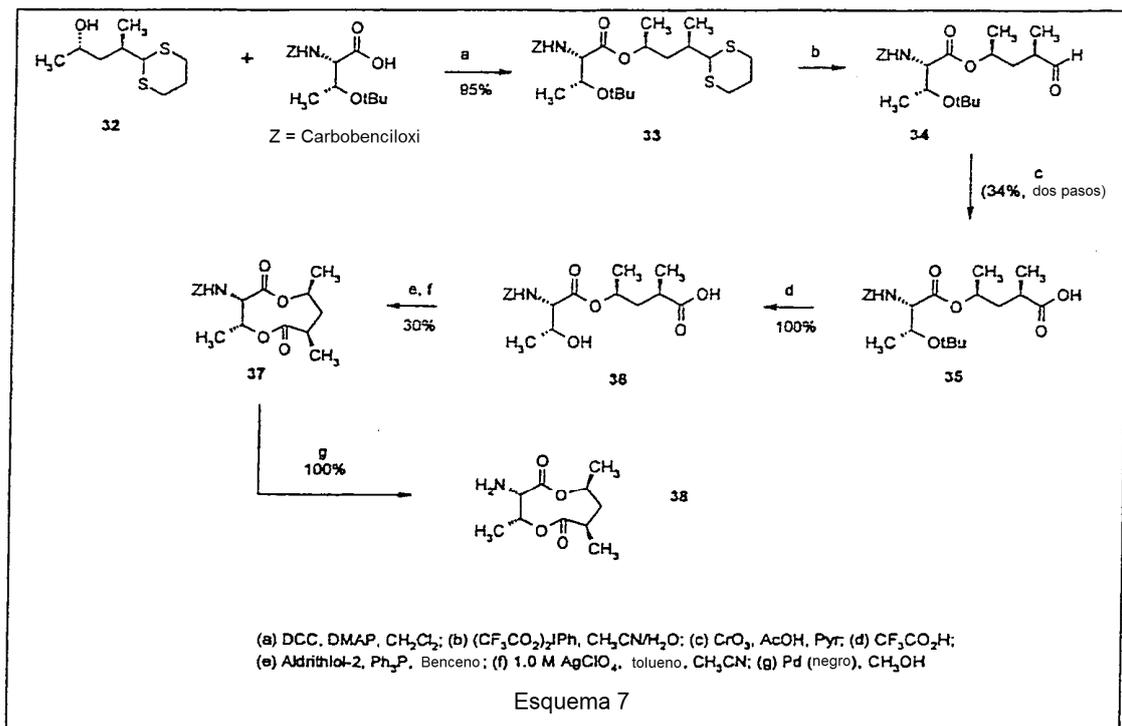
PREPARACIÓN GENERAL DE LAS AMINAS Y ANILINAS INTERMEDIAS.

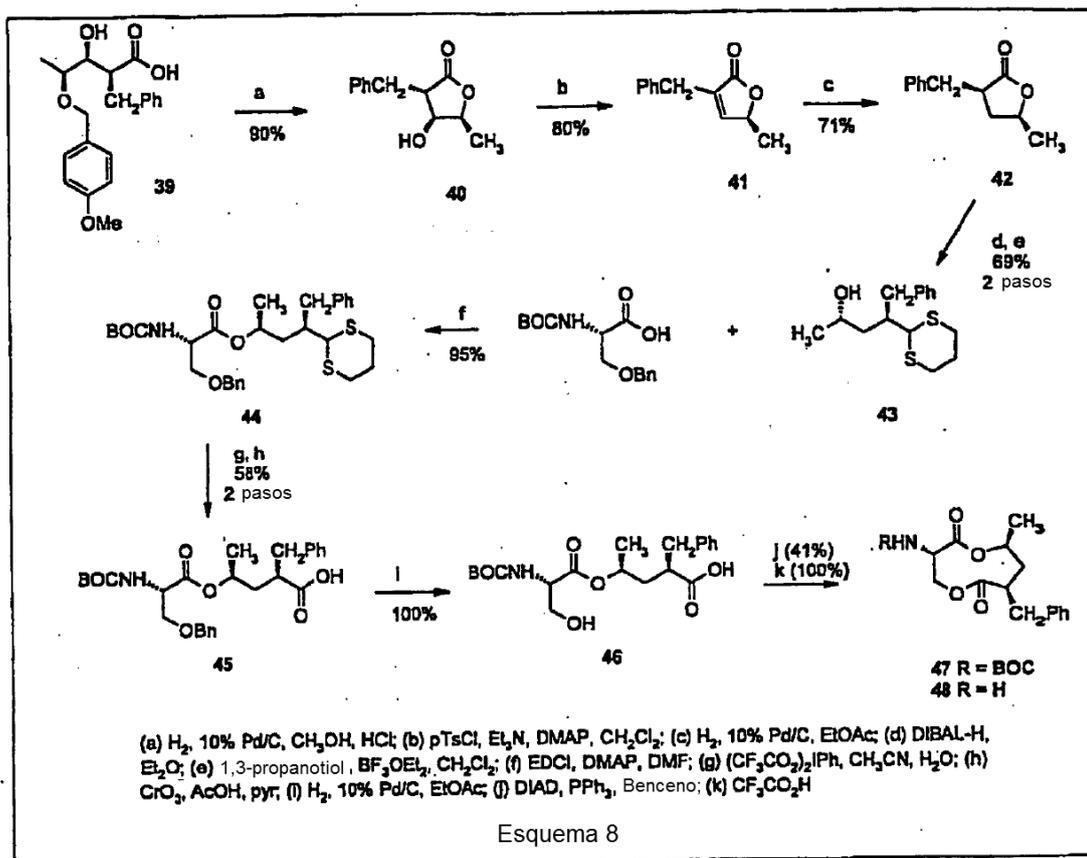
35 La síntesis de aminas cíclicas, acíclicas y bencilaminas se llevó a cabo mediante la reducción de las oximas correspondientes, ya fuera mediante el uso de hidruros metálicos o por reacciones de metal en curso de disolución tal como ilustran R.O. Hutchins y M.K. Hutchins en *Comprehensive Organic Synthesis*; compilado por B.M. Trost; Pergamon Press, Oxford, 1991; vol. 8, pág. 65; o bien J.W. Huffman en *Comprehensive Organic Synthesis*; compilado por B.M. Trost; Pergamon Press, Oxford, 1991; vol. 8, pág. 124. Como alternativa, se pueden preparar directamente estas aminas a partir de las cetonas y aldehídos requeridos a través de una reacción de Leuckart tal como ilustran R. Carlson, T. Lejon, T. Lünstedt y E. LeClouerec, *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 1046. Las anilinas en general se prepararon por reducción catalítica de los nitroaromáticos correspondientes empleando Pd sobre carbón o platino sulfurado sobre carbón como catalizadores. Tales procedimientos están bien documentados, por ejemplo en R.L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1965.

45 Las aminas 49, que son sistemas anulares de dilactona de 9 miembros, se prepararon como compuestos de referencia según los procedimientos de M. Shimano, N. Kamei, T. Shibata, K. Inoguchi, N. Itoh, T. Ikari y H. Senda, *Tetrahedron*, 1998, 54, 12745, o mediante modificaciones de estos procedimientos. En el Esquema 6 se muestra una modificación de este tipo. Así, se redujo 26 (de la referencia anterior) con borohidruro de litio y se protegió con triisopropilsilano (TIPS) el alcohol primario resultante para proporcionar 27. Se hizo reaccionar el grupo hidroxilo libre de 27 con 1-bromo-2-metil-2-propeno seguido de reducción catalítica del doble enlace para proporcionar 28. La eliminación selectiva del grupo bloqueante *para*-metoxibencilo (PMB), seguida de condensación con *N-t*-BOC-*O*-bencil-*L*-serina, proporcionó 29. La eliminación del grupo TIPS seguida de oxidación del grupo hidroxilo resultante proporcionó 30. Se convirtió posteriormente este material (30) en la amina 31 empleando procedimientos descritos en la referencia anterior.



De manera similar, las síntesis de las aminodilactonas 38 y 48 de referencia, que carecen de la funcionalidad éster exocíclica, están esbozadas en los Esquemas 7 y 8, respectivamente.





PREPARACIÓN DE 27 (VÉASE EL ESQUEMA 6) (ejemplo de referencia).

A una solución de borohidruro de litio (2,0 M en THF, 7,5 mL, 15 mmol) en 7,5 mL de THF seco se añadieron 0,1 mL de borato de trimetilo. Se enfrió esta mezcla, en atmósfera de nitrógeno, a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota a esta solución, en el transcurso de 10 minutos, una solución de Compuesto 26 (4,58 g, 10 mmol) en 10 mL de THF. Se agitó la solución a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora y después a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 horas. Se añadió gota a gota solución saturada de cloruro amónico (10 mL), se agitó la mezcla durante 10 minutos y se separaron las fases. Se extrajo con EtOAc (2 X 25 mL) la fase acuosa y se lavaron con salmuera saturada las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a sequedad. Se cromatógrafió el producto bruto para proporcionar 2,1 g de sólido blanco. Una muestra recristalizada en hexano-EtOAc proporcionó finas agujas blancas, p.f. $91-93\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = +31,9^\circ$ ($C = 1,04$, $CHCl_3$). Se disolvió este diol (2,04 g, 6,22 mmol) en 4 mL de DMF seca y se añadió imidazol (680 mg, 10 mmol). Se enfrió la solución en un baño de hielo y después se añadió, en el transcurso de 2 minutos, triisopropilclorosilano (1,39 mL, 6,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, después se vertió en agua de hielo, y se extrajo con éter al 20% en hexanos (3 x 15 mL). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron y se filtraron a través de un corto tapón de gel de sílice, que se lavó con 20 mL del mismo disolvente. Se evaporó el disolvente para proporcionar 2,77 g del compuesto 27 en forma de un aceite viscoso pálido, que era muy puro por ^1H-NMR .

PREPARACIÓN DE 28 (VÉASE EL ESQUEMA 6) (ejemplo de referencia).

Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 400 mg, 10 mmol) a un matraz de 50 mL y se lavó tres veces con hexanos. Se añadió DMF (15 mL) y se agitó la suspensión mientras se añadía gota a gota, en el transcurso de 15 minutos, compuesto 27 (2,53 g, 5,19 mmol) en 5 mL de DMF seco. Se agitó la reacción durante 15 minutos y después se enfrió por debajo de $10\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió, en el transcurso de 5 minutos, 1-bromo-2-metil-2-propeno (1 mL, 10 mmol), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre hexanos/solución de cloruro amónico enfriada con hielo, se elaboró como en la preparación de 27, y se cromatógrafió el producto bruto para proporcionar 2,20 g de aceite incoloro que era puro por ^1H-NMR y análisis elemental. Se disolvió este material (2,38 g, 4,4 mmol) en 50 mL de EtOAc en un matraz Morton de 100 mL, en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 150 mg de Pt al 5% sobre carbono, y se agitó la mezcla bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 20 minutos. Se eliminó por filtración el catalizador, y se evaporó el disolvente para proporcionar 2,35 g de 28 en forma de un aceite incoloro que era puro por ^1H-NMR .

PREPARACIÓN DE 29 (VÉASE EL ESQUEMA 6) (ejemplo de referencia).

A un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética se cargó una solución de éter 28 (2,0 g, 3,68 mmol) en 40 mL de CH₂Cl₂ y 2 mL de agua. Se agitó esto en atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo a <10 °C mientras se añadía 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (920 mg, 4,05 mmol) en una sola porción. Se retiró el baño de hielo, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró por succión la suspensión de color dorado, se lavó la torta con 2 x 10 mL de CH₂Cl₂, y se extrajeron con NaOH 0,2 N (2 x 25 mL) los filtrados. Se secó la fase orgánica y se concentró para proporcionar un aceite pálido, que se purificó por cromatografía para proporcionar 1,53 g de aceite incoloro que era puro por análisis elemental. Se disolvió éste en 25 mL de CH₂Cl₂ y se agitó en un baño de hielo bajo nitrógeno mientras se añadían secuencialmente DMAP (854 mg, 7 mmol), EDCI (1,34 g, 7 mmol) y *N*-t-BOC-*O*-bencil-*L*-serina (2,07 g, 7 mmol). Se retiró el baño refrigerante y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se vertió en una mezcla agitada rápidamente de 50 mL de HCl 0,5 N enfriado con hielo y 20 mL de CH₂Cl₂ y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 1 x 10 mL de CH₂Cl₂; a continuación se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron para proporcionar un aceite pálido. Se cromatografió éste para proporcionar 2,30 g de 29 en forma de un aceite pesado casi incoloro. Por TLC y ¹H-NMR parecía bastante puro.

PREPARACIÓN DE 30 (VÉASE EL ESQUEMA 6) (ejemplo de referencia).

Se disolvió el éter silílico 29 en 7 mL de piridina seca y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió complejo de HF-piridina (4,5 mL) en el transcurso de 1 minuto y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 17 horas después se calentó a 50 °C durante 4,5 horas, momento en que la conversión se había detenido. Se vertió la mezcla en agua de hielo y se extrajo con 3 x 50 mL de éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y con HCl 1 N, después se secaron y se concentraron para proporcionar un aceite. Se cromatografió éste para proporcionar 1,23 g del alcohol deseado en forma de un aceite viscoso, así como 365 mg de 29 recuperado. Se disolvió el alcohol (1,14 g, 2,10 mmol) en 10 mL de DMF y se añadió dicromato de piridinio (3,76 g, 10 mmol). Al cabo de 21 horas, se vertió la mezcla en agua de hielo, se añadió HCl 1 N hasta que el pH fue inferior a tres, y después se añadió bisulfito de sodio sólido hasta que se eliminó el color naranja. Se extrajo con éter (3 x 50 mL) la fase acuosa. Se combinaron las orgánicas, se lavaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se cromatografió el residuo para proporcionar 811 mg de aceite viscoso que era suficientemente puro para continuar. Se disolvió el ácido en 30 mL de EtOAc y se añadieron 200 mg de catalizador de Pearlman. Se agitó la suspensión bajo 3,45 bares (50 psi) de presión de hidrógeno durante 4 horas, se añadieron 300 mg de catalizador fresco, y se continuó agitando durante 2 horas. Después se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar 30 en forma de una goma viscosa que era suficientemente pura para el uso ulterior.

TREONINDITIANO 33 (VÉASE EL ESQUEMA 7) (ejemplo de referencia).

Se disolvió pentilditiano 32 (Hirai, *Heterocycles* 1990, 30 (2, número especial), 1101) (200 mg, 0,97 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Se añadió *N*-(*Z*)-*O*-*t*-butil-(*L*)-treonina (900 mg, 2,91 mmol) seguida de DMAP (36 mg, 0,29 mmol). Se añadió a esta mezcla gota a gota una solución de dicitohexilcarbodiimida (DCC) (1 M en CH₂Cl₂, 2,9 mL, 2,9 mmol) seguida de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la reacción con 50 mL de éter (Et₂O), se filtró y se concentró. Se aplicó el residuo resultante a una pequeña (102 cm) columna de gravedad de gel de sílice y se eluyó con hexanos/EtOAc 4:1. El eluyente recogido de la columna de gel de sílice se purificó adicionalmente mediante cromatografía radial usando hexanos/EtOAc 4:1 como eluyente. Se evaporaron las fracciones con producto y se mantuvieron bajo alto vacío (45 °C a 0,1 mm Hg) hasta peso constante para proporcionar 500 mg de un aceite pesado casi incoloro identificado como ditiano 33 (TLC R_f = 0,32, ¹H-NMR).

ÁCIDO TREONINCARBOXÍLICO 35 (VÉASE EL ESQUEMA 7) (ejemplo de referencia).

Se disolvió treoninditiano 33 (500 mg, 1,01 mmol) en 10 mL de una mezcla CH₃CN/H₂O 9:1 a temperatura ambiente. Se añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (650 mg, 1,50 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió NaHCO₃ saturado (20 mL) y se extrajo la solución con Et₂O (3 x 20 mL). Se secó sobre MgSO₄ la capa etérea, se filtró y se concentró. El aldehído 34 era suficientemente puro (TLC, GC/MS) para emplearse directamente en la siguiente reacción. Se tomó el aldehído bruto en 15 mL (4,95 mmol) de reactivo de CrO₃ (preparado con 1 g de CrO₃, 30 mL de CH₃CO₂H y 1 mL de piridina) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la solución con 30 mL de agua fría y se extrajo con Et₂O (3 x 30 mL). Se lavó la fase orgánica con 30 mL de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía radial empleando como eluyente heptano/EtOAc 2:1 que contenía 2% de CH₃CO₂H. El ácido carboxílico 35 (120 mg) era bastante puro por TLC y ¹H-NMR.

ÁCIDO TREONINDICARBOXÍLICO 36 (VÉASE EL ESQUEMA 7) (ejemplo de referencia).

Se agitó ácido treonincaráboxílico 35 (137 mg, 0,324 mmol) en 3 mL de ácido trifluoroacético durante 10 minutos y se concentró la mezcla en un evaporador rotatorio. Se secó el residuo en alto vacío (0,05 mm) durante una noche. El hidroxácido 36 (119 mg) se utilizó directamente en el siguiente paso.

N-Cbz-TREONINBISLACTONA 37 (VÉASE EL ESQUEMA 7) (ejemplo de referencia).

5 Se disolvió ácido treoninhidroxicarboxílico 36 (119 mg, 0,324 mmol) en 1 mL de benceno y se añadió Aldritol™-2 (85 mg, 0,39 mmol) seguido de trifetilfosfina (0,39 mmol, 101 mg), y se agitó la reacción durante una noche. Se diluyó el tioéster bruto con 15 mL de CH₃CN. Se cargó un matraz separado, equipado con condensador de reflujo, con 1,2 mL (1,16 mmol) de una solución 1,0 M de AgClO₄ en tolueno, seguidos por 32 mL de CH₃CN. Se calentó esta solución a una velocidad de reflujo de 5-10 gotas por segundo (baño de aceite ~160 °C). A continuación, se añadió gota a gota la solución de tioéster a través de un embudo de adición en la parte superior del condensador, en el transcurso de 2 horas. Se sometió la mezcla a reflujo durante 30 minutos adicionales, se enfrió y se concentró. Se diluyó el residuo con 10 mL de KCN 0,5 M y se extrajo con benceno (3 x 20 mL). Se combinaron las fases de benceno, se lavaron con 20 mL de agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después se tomó el residuo en 10 mL de pentano/Et₂O 2:1 y se filtró. Se lavaron los sólidos con pentano/Et₂O 2:1 y se concentró la solución orgánica combinada. La cromatografía radial (pentano/Et₂O 2:1 como eluyente) proporcionó 34 mg de la bislactona 37, bastante pura por TLC (R_f = 0,22) y ¹H-NMR.

3-AMINO-4,7,9-TRIMETILBISLACTONA (38) (VÉASE EL ESQUEMA 7) (ejemplo de referencia).

15 Se disolvió N-Cbz-treoninbislactona 37 (34 mg, 0,097 mmol) en 10 mL de metanol en un frasco Parr de 500 mL y se purgó con nitrógeno. A esta solución se le añadieron 10 mg de Pd (negro) y se agitó la mezcla bajo 3,1 bares (45 psi) de presión de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente para proporcionar la amina libre 38 (20 mg, 100%). Esta amina era suficientemente pura (¹H-NMR), y se empleó tal cual sin más purificación.

20 3-BENCIL-4-HIDROXI-5-METILBUTIROLACTONA (40) (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

25 Se disolvió ácido pentanoico 39 (Shimano *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4363) (1,8 g, 5,23 mmol) en 30 mL de metanol en un frasco Parr de 500 mL y se purgó con nitrógeno. Se añadieron a esta solución 150 mg de Pd al 10% sobre carbono, seguidos de 6 gotas de HCl conc. Se agitó la mezcla bajo 3,45 bares (50 psi) de presión de hidrógeno durante 3 horas. Se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas y se concentró la solución. Se tomó el residuo en 30 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con agua (1 x 10 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Las ¹H-NMR y GC/MS del bruto revelaron la esperada butirolactona 40 y 4-metilanol en una proporción 4:1 (v/v). Este material (pureza 60% por GC) se empleó directamente en la siguiente reacción.

3-BENCIL-5-METILBUTENÓLIDO 41 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

30 Se disolvió 3-bencil-4-hidroxi-5-metilbutirolactona 40 (pureza 60%, 1,7 g, 8,25 mmol), en 25 mL de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. Se agitó la solución mientras se añadían secuencialmente trietilamina (2,3 mL, 16,5 mmol), DMAP (500 mg, 4,13 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (9,0 mmol, 1,7 g). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 horas. Se diluyó la reacción con 50 mL de Et₂O y se lavó con NaHCO₃ al 5% (25 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando pentano/Et₂O 2:1 como eluyente para proporcionar 677 mg del butenólido 41 (pureza >95% por GC y ¹H-NMR).

35 *cis*-3-BENCIL-5-METILBUTIROLACTONA 42 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

40 Se disolvió 3-bencil-5-metilbutenólido 41 (677 mg, 3,60 mmol) en 30 mL de EtOAc en un frasco Parr de 500 mL y se purgó con nitrógeno. Se añadieron a esta solución 300 mg de Pd/C al 10% y se agitó la mezcla bajo 3,1 bares (45 psi) de presión de hidrógeno durante una noche. Se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando pentano/Et₂O 2:1 como eluyente para proporcionar 484 mg de un aceite incoloro (rendimiento de 71% de material puro por ¹H-NMR en CDCl₃ y por GC).

2-BENCILPENTILDITIANO 43 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

45 Se disolvió *cis*-3-bencil-5-metilbutirolactona 42 (550 mg, 2,89 mmol) en 15 mL de Et₂O y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en hexanos, 3,47 mmol, 3,5 mL) y se agitó la solución a -78 °C durante 2 horas. Se añadió metanol (3,3 mL) en el transcurso de 15 minutos y se agitó la reacción a -78 °C durante 30 minutos adicionales. Se añadió tartrato de sodio y potasio (1,65 g en 5 mL de agua) y se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se separaron las fases y se extrajo con Et₂O (2 x 10 mL) la fase acuosa. Se lavaron las fases etéreas combinadas con NaHCO₃ saturado y salmuera (1 x 10 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. Se disolvió el lactol bruto (555 mg) en 5 mL de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. Se añadió 1,3-propanoditio (3,46 mmol, 0,35 mL) seguido de 0,37 mL (2,89 mmol) de eterato de trifluoruro de boro. Se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió NaHCO₃ saturado (20 mL) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separaron las fases y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando hexano/EtOAc 3:1 como eluyente para proporcionar 560 mg de un aceite amarillo (rendimiento de 69% de material puro por ¹H-NMR y GC) identificado como ditiano 43.

55

SERINDITIANO 44 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

Se disolvió 2-bencilpentilditiano 43 (560 mg, 1,99 mmol) en 5 mL de DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,29 mmol, 36 mg) seguida de EDCI (0,57 g, 2,98 mmol). Después se añadió *N*-*t*-BOC-*O*-bencil-*(L)*-serina (760 mg, 2,58 mmol) seguida de calentamiento a temperatura ambiente y agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la reacción en una mezcla, en agitación rápida, de 10 mL de HCl 0,5 N enfriado con hielo y 20 mL de éter/hexanos al 20% y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter/hexanos al 20% (1 x 10 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl 0,5 N (20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se mantuvo bajo alto vacío (45 °C a 0,1 mm Hg) el residuo resultante hasta peso constante, para proporcionar 1,06 g de un aceite pesado casi incoloro identificado como ditiano 44 (TLC R_f = 0,3, hexanos/EtOAc 3:1).

ÁCIDO *N*-*t*-BOC-*O*-BENCILSERINCARBOXÍLICO 45 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

Se disolvió serinditiano 44 (1,06 g, 1,90 mmol) en 20 mL de una mezcla CH₃CN/H₂O 9:1 a temperatura ambiente. Se añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (1,2 g, 2,82 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió NaHCO₃ saturado (40 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 40 mL) la solución. Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró. El aldehído era suficientemente puro (TLC, GC/MS, ¹H-NMR) para emplearlo directamente en la siguiente reacción. Se tomó el aldehído bruto en 30 mL (9,70 mmol) de reactivo de CrO₃ (preparado con 1 g de CrO₃, 30 mL de CH₃CO₂H y 1 mL de piridina) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la solución con 60 mL de agua fría y se extrajo con Et₂O (3 x 60 mL). Se lavó la fase orgánica con 2 x 60 mL de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se tomó el residuo en 100 mL de heptano/EtOAc 2:1 y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando como eluyente heptano/EtOAc 1,5:1 que contenía CH₃CO₂H al 2%. El ácido carboxílico (536 mg) parecía bastante puro por TLC y ¹H-NMR, con dos rotámeros *t*-BOC evidentes en CDCl₃ pero no en acetona-*d*₆.

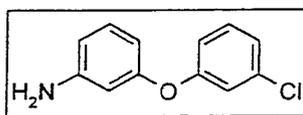
N-*t*-BOC-SERINBISLACTONA 47 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

Se disolvió ácido *N*-*t*-BOC-*O*-bencilserincarboxílico 45 (536 mg, 1,11 mmol) en 15 mL de EtOAc en un frasco Parr de 500 mL y se purgó con nitrógeno. Se añadieron a esta solución 390 mg de Pd/C al 10% y se agitó la mezcla bajo 3,45 bares (50 psi) de presión de hidrógeno durante 17 horas. Se filtró el catalizador a través de tierra de diatomeas y se evaporó el disolvente para proporcionar el hidroxiaácido 46 (440 mg). Se disolvió el hidroxiaácido 46 crudo en 23 mL de benceno y se añadió a temperatura ambiente trifenilfosfina (0,34 g, 1,28 mmol). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 0,25 mL, 1,28 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la solución y se aplicó el residuo resultante a una pequeña (102 cm) columna de gravedad y se eluyó con hexanos/EtOAc 2:1. Se purificó adicionalmente el eluyente de la columna de gel de sílice mediante cromatografía radial empleando pentano/éter 2:1 como eluyente. Se evaporaron las fracciones con producto para proporcionar 132 mg de un aceite amarillo identificado como *N*-*t*-BOC-serinbis lactona 47 (TLC R_f = 0,32, bastante pura por ¹H-NMR).

3-AMINO-7-BENCIL-9-METILBISLACTONA 48 (VÉASE EL ESQUEMA 8) (ejemplo de referencia).

Se agitó *N*-*t*-BOC-serinbis lactona 47 (132 mg, 0,35 mmol) en 3 mL de ácido trifluoroacético durante 30 minutos y se concentró la reacción en un evaporador rotatorio. Se secó el residuo bajo alto vacío (0,05 mm) durante una noche. La sal de ácido trifluoroacético de la amina 48 (0,35 mmol) era bastante pura por ¹H-NMR, y se utilizó tal cual sin más purificación.

3-(3-CLOROFENOXI)ANILINA (ejemplo de referencia).

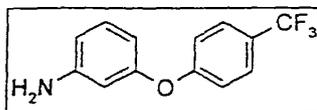


A una solución agitada de *t*-butóxido de potasio (12,3 g) en DMSO (100 mL) se añadió de una sola vez 3-clorofenol (12,86 g). Se agitó la solución resultante durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se añadió de una sola vez 3-fluoronitrobenzoceno (12,70 g). Se calentó la mezcla oscura resultante a 120 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua (700 mL). Se extrajo con éter (2 x 200 mL) la mezcla resultante. Se lavó la fracción orgánica con NaOH 2 N (100 mL) y después con agua (100 mL). Después del secado (MgSO₄) se evaporó el disolvente y se destiló el aceite oscuro resultante para proporcionar 3-(3-clorofenoxi)nitrobenzoceno en forma de un aceite amarillo, p.e. 135-140 °C a 0,05 mm.

Se expuso a una atmósfera de hidrógeno (presión inicial = 3,45 bares (50 psi)) en un agitador Parr una mezcla de 3-(3-clorofenoxi)nitrobenzoceno (14 g) y 5% de Pt sobre carbono sulfurado (1,25 g) en EtOAc (150 mL). Transcurridas 4 horas se desgasificó a fondo la mezcla (se reemplazó hidrógeno con nitrógeno), se secó (MgSO₄) y se filtró (papel Whatman #50). Se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (12 g) que tenía una pureza >96% por GC. Las ¹H-NMR (CDCl₃) y GC/MS (m/e = 219, 221) eran consistentes con 3-(3-

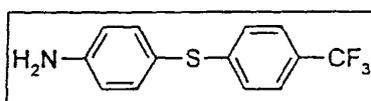
clorofenoxi)anilina.

3-(4-TRIFLUOROMETILFENOXI)ANILINA (ejemplo de referencia).



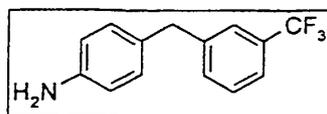
5 A una solución agitada de 3-hidroxianilina (6,55 g) y 4-fluorobenzotrifluoruro (9,85 g) en DMSO (50 mL) se añadió en una sola porción *tert*-butóxido de potasio (7,86 g). Se calentó la solución oscura resultante durante 4 horas a 95 °C, se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua (600 mL). Se extrajo la mezcla con éter (3 x 125 mL). Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio 2 N (2 x 75 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite oscuro. Se destiló este aceite para proporcionar la anilina del título en forma de un aceite incoloro (8,7 g), punto de ebullición 110-112 °C a 0,15 mm.

10 4-(4-TRIFLUOROMETILFENILTIO)ANILINA (ejemplo de referencia).



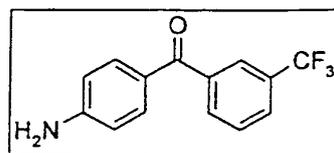
15 A una solución agitada de 4-fluorobenzotrifluoruro (9,85 g) y 4-aminiofenol (7,51 g) en DMSO (60 mL), enfiada en un baño de hielo, se añadió en una sola porción *t*-butóxido de potasio (6,73 g). Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 10 minutos y después a 60 °C durante una noche. Después de enfriar, se vertió la mezcla en agua (600 mL) y se extrajo con éter (2 x 200 mL) la mezcla resultante. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio 2 N (50 mL) y después con agua (50 mL). Después de secar (MgSO₄) se evaporó el disolvente para proporcionar un sólido de color pardo. La recristalización en hexano proporcionó la anilina del título en forma de un sólido amarillo, p.f. 97-99 °C.

4-(3-TRIFLUOROMETILBENCIL)ANILINA (ejemplo de referencia).



20 Se preparó un reactivo de Grignard añadiendo una solución de 4-bromo-N, N-bis-(trimetilsilil)anilina (9,48 g) en THF seco (75 mL) a una mezcla agitada de virutas de magnesio (1,09 g) en THF seco (10 mL). Se preparó una segunda solución de catalizador, Li₂CuCl₄ (0,33 g), añadiendo CuCl₂ (0,20 g) y LiCl (0,13 g) a THF seco (25 mL) y agitando hasta que se produjo una solución homogénea. Después se añadió esta solución de catalizador a una solución de bromuro de 3-trifluorometilbencilo (7,17 g) en THF seco (75 mL). Se enfrió la solución de color rojo anaranjado en un baño de hielo (atmósfera de N₂) y se transfirió rápidamente a la misma, mediante una cánula, la solución de Grignard anterior (previamente enfiada en un baño de hielo). Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl (25 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite oscuro (11 g). A este aceite se añadió HCl 4 N (50 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se basificó la mezcla mediante la adición cuidadosa de carbonato de sodio sólido y después se extrajo con éter (3 x 100 mL). Se secó (MgSO₄) la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se añadió EtOAc (100 mL) y se decantó la solución de algo de material insoluble. Se evaporó nuevamente el disolvente y se cromatografió (gel de sílice, hexano/EtOAc 3:1) el residuo. Se recogió el segundo eluato para proporcionar un aceite de color naranja, que se oscureció rápidamente. Las NMR (CDCl₃) y GC/MS (m/e = 251) eran consistentes con el compuesto del título. Se convirtió este material en la sal de HCl para proporcionar un sólido pardo.

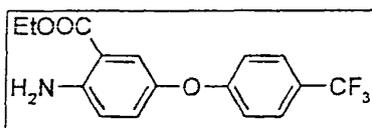
4-(3-TRIFLUOROMETILBENZOIL)ANILINA (ejemplo de referencia).



40 Se enfrió a -78 °C, bajo una atmósfera de argón, una solución agitada de 4-bromo-N,N-bis-(trimetilsilil)anilina (9,24 g) en THF seco (100 mL). A esto se añadió lentamente una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano (12 mL). Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 10 minutos y después se

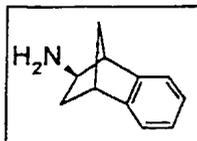
añadió gota a gota una solución de N-metil-N-metoxi-3-trifluorometilbenzamida (6,8 g) en THF seco (25 mL). Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, luego se eliminó el baño refrigerante y se dejó calentar la temperatura de reacción a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se inactivó la reacción mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl (50 mL) y después agua (10 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se evaporó el disolvente para proporcionar un líquido amarillo (12 g). Se tomó éste en éter (100 mL) y se añadió HCl 4 N (100 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se separó un sólido. Se filtró este sólido, se lavó con varias porciones de éter y después se añadió con cuidado a una solución saturada de NaHCO_3 (100 mL), agitada. Se extrajo con éter (2 x 100 mL) la mezcla resultante, se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se evaporó el disolvente para proporcionar un sólido (5,7 g) de color blanco amarillento. La recrystalización en metanol/agua proporcionó un sólido blanco, p.f. $130\text{-}131\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los datos espectrales eran consistentes con el compuesto del título.

2-AMINO-5-(4-TRIFLUOROMETILFENOXI)BENZOATO DE METILO (ejemplo de referencia).

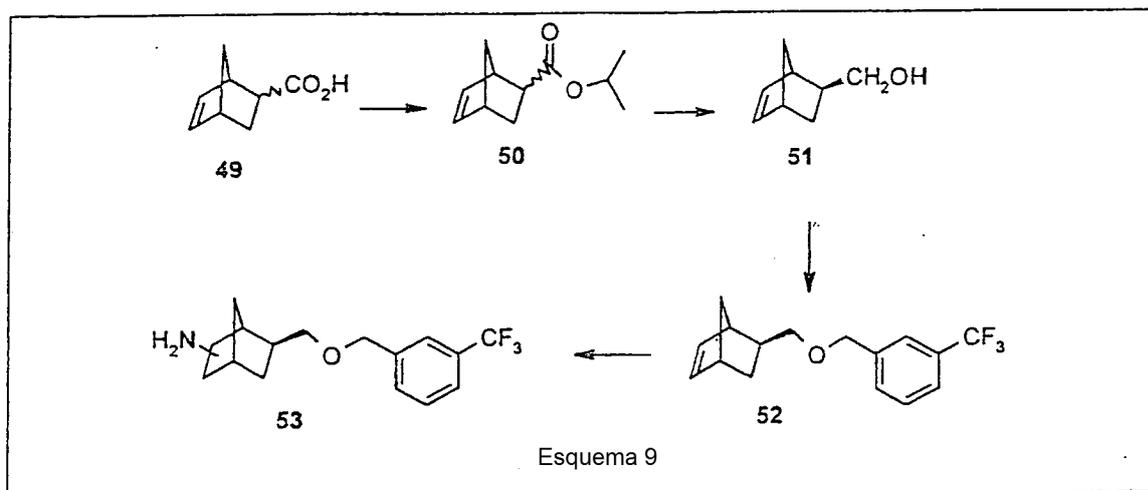


A una solución agitada mecánicamente de *t*-butóxido de potasio (15,71 g) en DMSO (75 mL) se añadió ácido 5-hidroxiantranílico (10,2 g) en una sola porción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 10 minutos, después se añadió 4-fluorobenzotrifluoruro (11,16 g) y se agitó la mezcla resultante y se calentó a $75\text{-}80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. Después de enfriar, se vertió la mezcla en agua (600 mL) y se ajustó el pH a aproximadamente 2,5. Se filtró el sólido resultante, se lavó con varias porciones de agua, y después se recrystalizó en metanol/agua (con carbón) para proporcionar un sólido de color tostado (13,5 g), p.f. $165\text{-}167\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se tomó este sólido en etanol anhidro (250 mL) y se añadió con cuidado ácido sulfúrico conc. (15 mL). Se calentó a reflujo durante 24 horas la mezcla resultante y después se evaporó la mayor parte del etanol. Se añadió con cuidado el residuo a agua de hielo (600 mL), se basificó la mezcla resultante mediante la adición lenta de solución de NaOH al 50%, y después se extrajo con éter (2 x 150 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (100 mL) y después con solución saturada de NaCl (50 mL). Después del secado (MgSO_4) se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite de color amarillo con una pureza GC de aproximadamente 98%. La GC/MS indicó un ion precursor de $m/e = 325$, consistente con el compuesto del título.

2-AMINOBENZONORBORNANO.



A una solución agitada de benzonorborneno (2,84 g) en THF seco (8 mL), enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón, se añadió rápidamente una solución 1 M de borano en THF (6,7 mL). Se agitó la solución durante 10 minutos a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se enfrió nuevamente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ la mezcla de reacción y se añadió ácido hidroxilamin-O-sulfónico (1,58 g) en una sola porción. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron HCl 1 N (25 mL) y éter (20 mL) y se continuó agitando durante 10 minutos. Se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. Se basificó la fase acuosa mediante la adición cuidadosa de solución de NaOH al 50%, y después se extrajo con éter (3 x 30 mL). Se secó (MgSO_4) la fase orgánica y se evaporó el disolvente para proporcionar un líquido amarillo (1,35 g) que tenía una pureza de 98% a juzgar por GC. Las NMR (CDCl_3) y GC/MS ($m/e = 159$) eran consistentes con el compuesto del título.



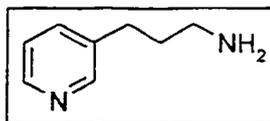
PREPARACIÓN DE MEZCLA DE (3-TRIFLUOROMETILBENCILOXIMETIL)NORBONILAMINAS 53.

En el Esquema 9 se representa la preparación de esta mezcla. Así, se agitó y se calentó a 55 °C durante una noche una mezcla de ácidos *exo*- y *endo*-norbornencarboxílicos 49 (proporción ~1:4) (7,0 g), 2-yodopropano (12,8 g) y carbonato de potasio (10,4 g) en DMSO (40 mL). Después de enfriar, se diluyó la mezcla con agua (125 mL) y después se extrajo con pentano. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite incoloro (8,2 g). Se añadió este aceite a una solución de 2-propóxido de sodio (3,6 g) en 2-propanol (100 mL) y se calentó a reflujo durante 16 horas la mezcla resultante. La eliminación del 2-propanol, la dilución con agua (200 mL) y la extracción con pentano proporcionaron el éster isopropílico de norborneno 50 como una mezcla 52:48 de *exo* a *endo*. Mediante cromatografía (gel de sílice, hexano/EtOAc 95:5) se separó ésta en isómeros puros. Se disolvió en éter (50 mL) el isómero *exo* de 50 (4,0 g), se enfrió a 0 °C, y se añadió lentamente una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en éter (14 mL). Cuando se hubo completado la adición, se calentó a reflujo la mezcla durante 1 hora. Después de enfriar, se inactivó la reacción mediante la adición secuencial de agua (0,53 mL), solución de NaOH al 15% (0,53 mL) y después agua (1,59 mL). Se secó (MgSO₄) la mezcla resultante, se filtró y se evaporó el disolvente para proporcionar el *exo*-alcohol 51 (2,7 g) en forma de un líquido incoloro. La GC/MS (*m/e* = 124) era consistente con la estructura asignada.

A una mezcla agitada de hidruro de potasio (1,0 g) en THF seco (25 mL) se añadió con cuidado una solución de 51 (2,7 g) en THF (10 mL). Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió bromuro de 3-trifluorometilbencilo (5,98 g) de una sola vez (reacción exotérmica). Se calentó la reacción a reflujo durante 2 horas, se enfrió y después se vertió en agua (150 mL). La extracción con éter (2 x 75 mL), el secado (MgSO₄) y la evaporación del disolvente proporcionaron un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexano/acetona 97:3) para proporcionar 52 puro en forma de un aceite incoloro (5,2 g). Las NMR (CDCl₃) y GC/MS (*m/e* = 282) eran consistentes con la estructura de 52.

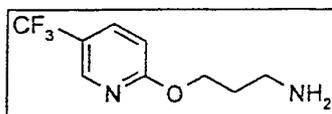
La conversión de 52 en la mezcla diastereomérica de aminas 53 se llevó a cabo mediante el procedimiento de borano/ácido hidroxilamin-O-sulfónico descrito más arriba (rendimiento de 20%).

3-(3-PIRIDIL)-1-PROPANAMINA (ejemplo de referencia).



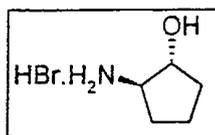
Esta amina se obtuvo inicialmente por conversión de 3-(3-piridil)-1-propanol en el cloruro correspondiente siguiendo el procedimiento de B. Jursic *et al.*, *Synthesis*, 1988, (11), 868, y posterior transformación de este cloruro en la amina mediante el procedimiento de D.J. Dumas *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 4650.

3-[[5-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDIL]OXI]-1-PROPANAMINA (ejemplo de referencia).



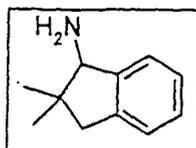
- 5 Se disolvió 2-fluoro-5-trifluorometilpiridina (1,831 g, 11 mmol) en THF anhidro (15 mL) agitando bajo nitrógeno, y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió a ello gota a gota, en el transcurso de 30 minutos, una solución de 3-amino-1-propanol (0,76 mL, 10 mmol) en THF anhidro (15 mL) y *tert*-butóxido de potasio 1 M en THF (10 mL, 10 mmol). Se dejó agitar la solución amarilla y que se calentase a la temperatura ambiente durante la noche en un baño de hielo. Se vertió la mezcla de reacción en agua (75 mL) y se extrajo con éter (2 x 50 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó en vacío hasta un líquido amarillo, que era casi puro por NMR y MS, y que se utilizó tal cual sin más purificación.

HIDROBROMURO DE (+)-*TRANS*-1-HIDROXI-2-AMINOCICLOPENTANO.

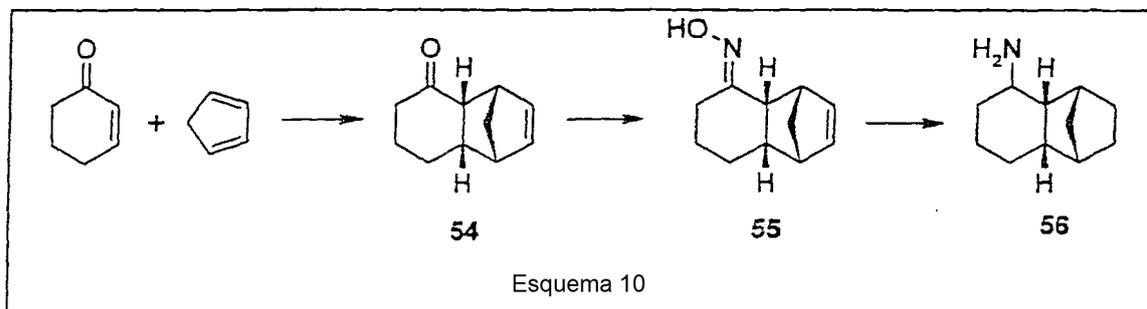


- 10 Se trató con HBr al 40% (60 mL) hidrobromuro de (\pm)-*trans*-1-benciloxi-2-aminociclopentano (8,2 g, 42,8 mmol). Tras agitar durante 3 días, se concentró la solución en vacío para proporcionar 7,09 g (91%) de la sal de hidrobromuro en forma de un sólido de color naranja que era puro por ¹H-NMR (DMSO-d₆).

2,3-DIHIDRO-2,2-DIMETIL-1*H*-INDEN-1-AMINA.

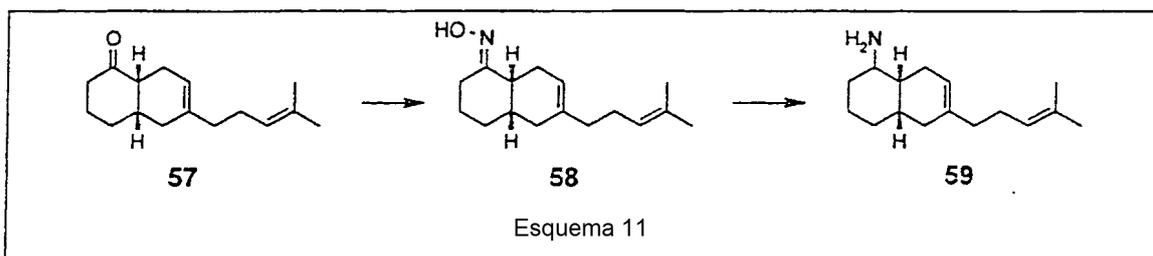


- 15 Se preparó esta amina según el procedimiento de la patente mundial WO 9927783.



10-AMINO-*ENDO*-2,5-METANOBI CICLO[4.4.0]DEC-3-ENO (56).

- 20 Se preparó este compuesto como se muestra en el Esquema 10. Así, se añadió cloruro de aluminio (700 mg, 5,2 mmol) a una solución de 2-ciclohexen-1-ona (2,0 g, 20,8 mmol) en tolueno (200 mL). Al cabo de 40 minutos se añadió ciclopentadieno recién destilado (13,7 g, 208 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con Et₂O (300 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos:Et₂O 50:1 como eluyente, para proporcionar los isómeros *endo* (1,74 g) y *exo* (943 mg) de 2,5-metano-bicyclo[4.4.0]dec-3-en-10-ona (54), que eran puros por ¹H-NMR y GC/MS.
- 25 Se añadió en porciones acetato de sodio (1,79 g, 21,8 mmol) a una solución de *endo*-2,5-metano-bicyclo[4.4.1]dec-3-en-10-ona (54) (1,61 g, 9,9 mmol) e hidrócloruro de hidroxilamina (758 mg, 10,9 mmol) en metanol (33 mL), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con H₂O y se extrajo con éter (2 x 50 mL). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para proporcionar oxima de *endo*-2,5-metano-bicyclo[4.4.0]dec-3-en-10-ona (55) como un residuo pastoso, puro por ¹H-NMR y GC/MS.
- 30 Se disolvió oxima de *endo*-2,5-metano-bicyclo[4.4.1]dec-3-en-10-ona (55) (500 mg, 2,79 mmol) en EtOAc (25 mL) y se añadió Pd/C al 10% (50 mg). Al cabo de 3 horas bajo H₂ (2,8 bares (40 psi)), se filtró la suspensión a través de Celite[®] y se concentró. Se disolvió en EtOH (25 mL) el residuo resultante y se le agregó Ni Raney[®] (1,0 g). Se saturó con NH₃ la suspensión y se presurizó con H₂ (3,1 bares (45 psi)). Transcurridas 6 horas, se filtró la suspensión a través de Celite[®], se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL). Se secaron sobre MgSO₄
- 35 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Las ¹H-NMR y GC/MS revelaron la amina del título 56 como una mezcla 2:1 de diastereómeros (418 mg).

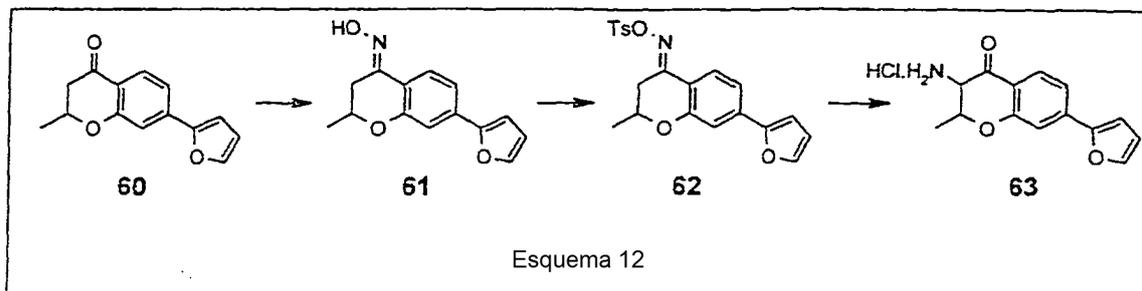


10-AMINO-4-(4'-METILPENT-3'-ENIL)BICICLO[4.4.0]DEC-3-ENO (59).

La preparación de este compuesto se llevó a cabo como se muestra en el Esquema 11. Así, se añadió cloruro de aluminio (700 mg, 5,2 mmol) a una solución de 2-ciclohexen-1-ona (2,0 g, 20,8 mmol) en tolueno (100 mL). Al cabo de 40 minutos se añadió mirceno (17 g, 125 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con Et₂O (300 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL). Se secaron sobre MgSO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos:Et₂O 50:1 como eluyente para proporcionar 4-(4'-metilpent-3'-enil)-biciclo[4.4.0]dec-3-en-10-ona (57) (2,55 g), que era puro por ¹H-NMR y GC/MS.

Se añadió en porciones acetato de sodio (1,73 g, 21 mmol) a una solución de 4-(4'-metilpent-3'-enil)biciclo[4.4.0]dec-3-en-10-ona (57) (2,23 g, 9,6 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (733 mg, 10,5 mmol) en metanol (32 mL), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con H₂O y se extrajo con éter (2 x 50 mL). Se secaron sobre MgSO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó oxima de 4-(4'-metilpent-3'-enil)biciclo[4.4.0]dec-3-en-10-ona (58) como un residuo pastoso, puro por ¹H-NMR y GC/MS.

Se disolvió 4-(4'-metilpent-3'-enil)biciclo[4.4.0]dec-3-en-10-ona (600 mg, 2,42 mmol) en EtOH (25 mL) y se le agregó Ni Raney[®] (1,0 g). Se saturó la suspensión con NH₃ y se presurizó con H₂ (3,1 bares (45 psi)). Transcurridas 6 horas, se filtró la suspensión a través de Celite[®], se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 mL). Se secaron sobre MgSO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Las ¹H-NMR y GC/MS eran indicativas de la amina del título pura (550 mg).



HIDROCLORURO DE 2-AMINO-7-FURIL-3-METIL-4-CROMANONA (63).

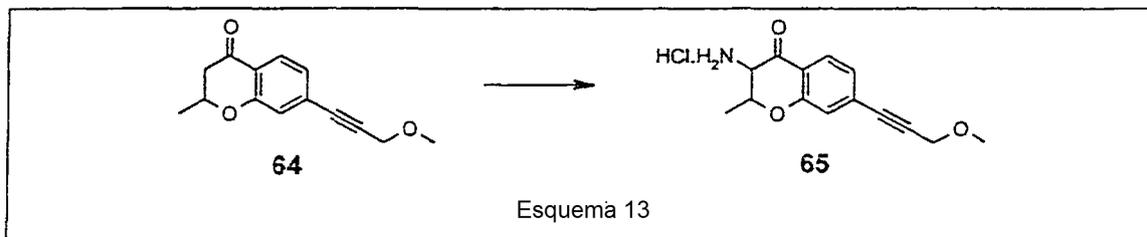
Se preparó esta sal de hidrocloreto de amina tal como se muestra en el Esquema 12. Así, se añadió 7-trifluorometansulfonato-3-metil-4-cromanona (3,0 g, 9,7 mmol) (preparada según el procedimiento de K. Koch y M.S. Biggers, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1216) a una solución de 2-(tributylestannil)furano (3,79 g, 10,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (223 mg, 0,19 mmol), LiCl (1,23 g, 29,0 mmol) y dos cristales de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenol en 1,4-dioxano (50 mL), y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se inactivó la mezcla con NH₄Cl saturado (40 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 mL). Se secaron sobre MgSO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida empleando hexanos:EtOAc 20:1 como eluyente para proporcionar 7-furil-3-metil-4-cromanona (60) (1,78 g) en forma de un sólido amarillo, p.f. 94-95 °C.

Se añadió en porciones acetato de sodio (395 mg, 4,82 mmol) a una solución de 7-furil-3-metil-4-cromanona (60) (500 mg, 2,19 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (167 mg, 2,41 mmol) en metanol (5 mL), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con H₂O y se extrajo con éter (2 x 25 mL). Se secaron sobre MgSO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para proporcionar oxima de 7-furil-3-metil-4-cromanona (61) en forma de un sólido blanco, p.f. 175-177 °.

Se añadió cloruro de toluensulfonylo (397 mg, 2,08 mmol) a una solución a 0°C de oxima de 7-furil-3-metil-4-cromanona (61) (461 mg, 1,89 mmol) y piridina (0,5 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL). Transcurridas 6 horas, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (30 mL) y se lavó con HCl al 5% (20 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos:EtOAc 5:1 como eluyente, para proporcionar O-(toluensulfonyl)oxima de 7-furil-3-metil-4-cromanona (62) (429 mg) en forma de un sólido de

color rosa, p.f. 163-164 ° C (desc.).

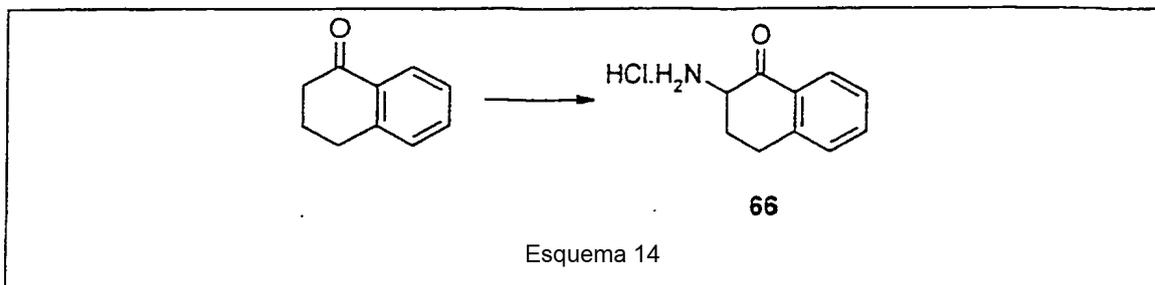
Se añadió una solución etanólica de etóxido de sodio (0,35 mL, 2,87 M, 1,0 mmol) a una solución agitada de O-(toluensulfonyl)oxima de 7-furil-3-metil-4-cromanona (62) (410 mg, 1,0 mmol) en benceno (4 mL). Transcurridas 18 horas se añadió HCl 3 N (6 mL) y se separaron las fases. Se extrajo adicionalmente la fase orgánica con HCl 3 N (2 x 10 mL), y se concentraron los extractos acuosos combinados para proporcionar el compuesto del título 63 bruto en forma de un sólido de color naranja (388 mg), que se empleó tal cual sin más purificación.



HIDROCLORURO DE 2-AMINO-7-(3'-METOXIPROPINIL)-3-METIL-4-CROMANONA (65).

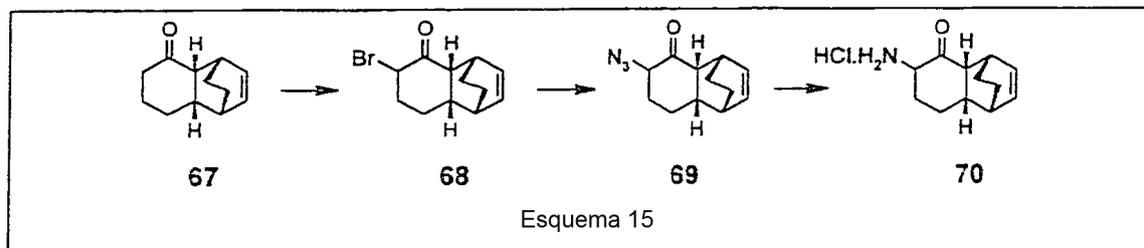
Se preparó este hidrocloreto de amina tal como se muestra en el Esquema 13. Así, se añadió 7-trifluorometanosulfonato-3-metil-4-cromanona (3,10 g, 10 mmol) (preparada según el procedimiento de K. Koch y M.S. Biggers, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1216) a una solución de metilpropargiléter (1,05 g, 15 mmol), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (210 mg, 0,30 mmol) y Et_3N (6 mL) en DMF (30 mL) y se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se inactivó la mezcla con NH_4Cl saturado (40 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 50 mL). Se secaron sobre MgSO_4 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos-EtOAc 9:1 como eluyente para proporcionar 7-(3'-metoxipropinil)-3-metil-4-cromanona (64) (1,40 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 60-63 °C.

La conversión de 64 en el compuesto del título 65 se llevó a cabo de la misma manera que se descrito más arriba para el hidrocloreto de 2-amino-7-furil-3-metil-4-cromanona.



20 HIDROCLORURO DE 2-AMINO- α -TETRALONA (66).

Se obtuvo este compuesto partiendo de α -tetralona tal como se muestra en el Esquema 14, por el mismo procedimiento descrito más arriba para el hidrocloreto de 2-amino-7-furil-3-metil-4-cromanona.



HIDROCLORURO DE 2-AMINO-*ENDO*-6,9-ETANOBICICLO[4.4.0]DEC-7-ENONA (70).

Se preparó este hidrocloreto de amina tal como se muestra en el Esquema 15. Así, se añadió cloruro de aluminio (700 mg, 5,2 mmol) a una solución de 2-ciclohexen-1-ona (2,0 g, 20,8 mmol) en tolueno (100 mL). Transcurridos 40 minutos, se añadió ciclohexadieno (8,3 g, 104 mmol) y se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con Et_2O (300 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 150 mL) y salmuera (100 mL). Se secaron sobre MgSO_4 las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos- Et_2O 50:1 como eluyente para proporcionar *endo*-2,5-

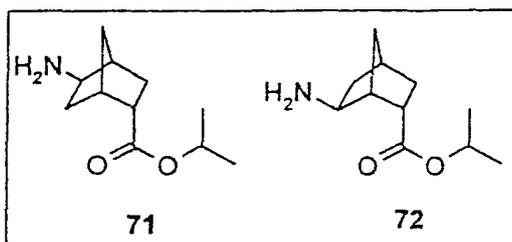
etanobicyclo[4.4.0]dec-7-en-10-ona (67) (2,77 g), que era pura por $^1\text{H-NMR}$ y GC/MS.

Se añadió una solución de *endo*-2,5-etanobicyclo[4.4.0]dec-7-en-10-ona (67) (2,17 g, 12,3 mmol) en THF (20 mL) a una solución a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de LDA (6,7 mL, 2,0 M en THF, 13,5 mmol) en THF (30 mL). Transcurridos 45 minutos se añadió cloruro de trimetilsililo (2,0 g, 18,5 mmol), y se calentó lentamente la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se diluyó la mezcla con solución saturada de NaHCO_3 (30 mL), se extrajo con Et_2O (2 x 30 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró. Se disolvió el residuo en THF (60 mL) y se añadió en porciones N-bromosuccinimida (2,6 g, 14,7 mmol). Transcurridos 30 minutos, se diluyó la mezcla con solución saturada de NH_4Cl (30 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 40 mL). Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos- Et_2O 33:1 como eluyente para proporcionar 2-bromo-*endo*-6,9-etanobicyclo[4.4.0]dec-7-enona (68) (1,44 g) en forma de un aceite de color amarillo claro, que era puro por $^1\text{H-NMR}$ y GC/MS.

Se añadió azida de sodio (280 mg, 4,3 mmol) a una solución de 2-bromo-*endo*-6,9-etanobicyclo[4.4.0]dec-7-enona (68) (850 mg, 3,9 mmol) en DMF (20 mL). Transcurridas 2 horas, se diluyó la mezcla con agua (30 mL) y se extrajo con Et_2O (2 x 40 mL). Se secaron (MgSO_4) las fases orgánicas combinadas y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos: Et_2O 20:1 como eluyente para proporcionar 2-azido-*endo*-6,9-etanobicyclo[4.4.0]dec-7-enona (69) (469 mg) en forma de un aceite, que era puro por $^1\text{H-NMR}$.

Se añadió trifenilfosfina (486 mg, 1,85 mmol) a una solución de 2-azido-*endo*-6,9-etanobicyclo[4.4.0]dec-7-enona (69) (310 mg, 1,42 mmol) en THF (10 mL) y agua (1 mL). Tras agitar durante 12 horas, se diluyó la mezcla con HCl 6 N (10 mL) y se separaron las fases. Se extrajo la fase orgánica con HCl 6 N (2 x 5 mL), y se concentraron a sequedad las capas acuosas combinadas para proporcionar el compuesto del título 70 deseado en forma de un aceite viscoso de color naranja (500 mg), cuyo $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) era consistente con la estructura asignada.

ENDO-2-AMINONORBORNAN-5-CARBOXILATO DE ISOPROPILO (71) Y *ENDO*-2-AMINONORBORNAN-6-CARBOXILATO DE ISOPROPILO (72).



Se prepararon estas aminas a partir de norborn-2-en-5-carboxilato de isopropilo de la misma manera que se ha descrito anteriormente (véase el Esquema 9).

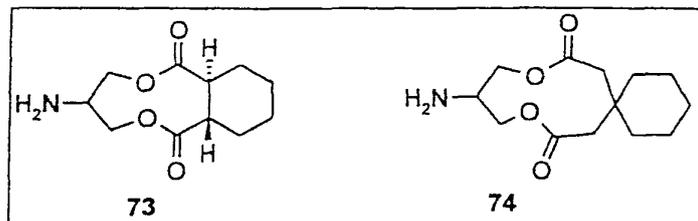
PROCEDIMIENTO GENERAL PARA AMINACIÓN REDUCTORA DE CETONAS A AMINAS.

Se mezclaron cetona (1 mmol), acetato de amonio (20 mmol) y tamices moleculares 3A (2,8 equivalentes en peso) en metanol anhidro, en un matraz seco y bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió cianoborohidruro de sodio (4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta la desaparición de la cetona de partida, indicada por análisis mediante TLC. Se eliminó en vacío el metanol de la mezcla de reacción, y se disolvió el residuo en HCl 6 N. Tras agitar durante 15 minutos, se eliminaron los materiales no básicos mediante extracción con éter dietílico. Se elevó con cuidado el pH de la fase acuosa hasta ~ 8 , empleando NaOH acuoso al 50%, y se extrajo la amina con EtOAc (3 veces). Se combinaron los extractos en EtOAc, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina correspondiente. La amina bruta era generalmente pura y se empleó sin más purificación.

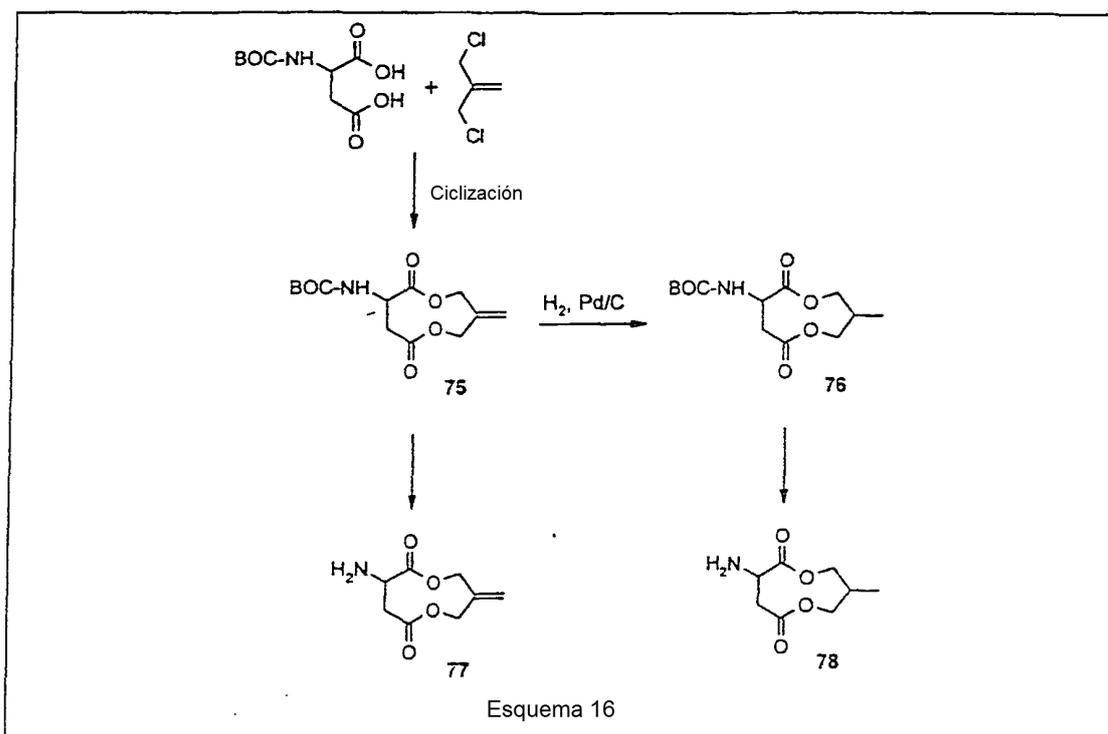
PROCEDIMIENTO GENERAL PARA DESPROTECCIÓN DE BOC DE AMINAS.

A una solución enfriada con hielo de amina protegida con BOC (1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 mL) se añadieron trietilsilano (0,5 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). Se controló el progreso de la reacción mediante la desaparición del material de partida (de 5 minutos a 1,5 horas). Se diluyó con tolueno la mezcla de reacción y se concentró. Se disolvió en agua (10 mL) y EtOAc (20 mL) el residuo, se ajustó el pH a ~ 8 (NaHCO_3 acuoso), y se separó la fase orgánica. Se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL) la fase acuosa. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar la amina.

PREPARACIÓN DE AMINAS 73 Y 74 (ejemplo de referencia).



5 Se prepararon estas aminas a partir de las correspondientes cetodilactonas conocidas (*J. Org. Chem.* 1998, 63, 9889-94) a través de las condiciones estándar de aminación reductora descritas más arriba. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con las estructuras asignadas.

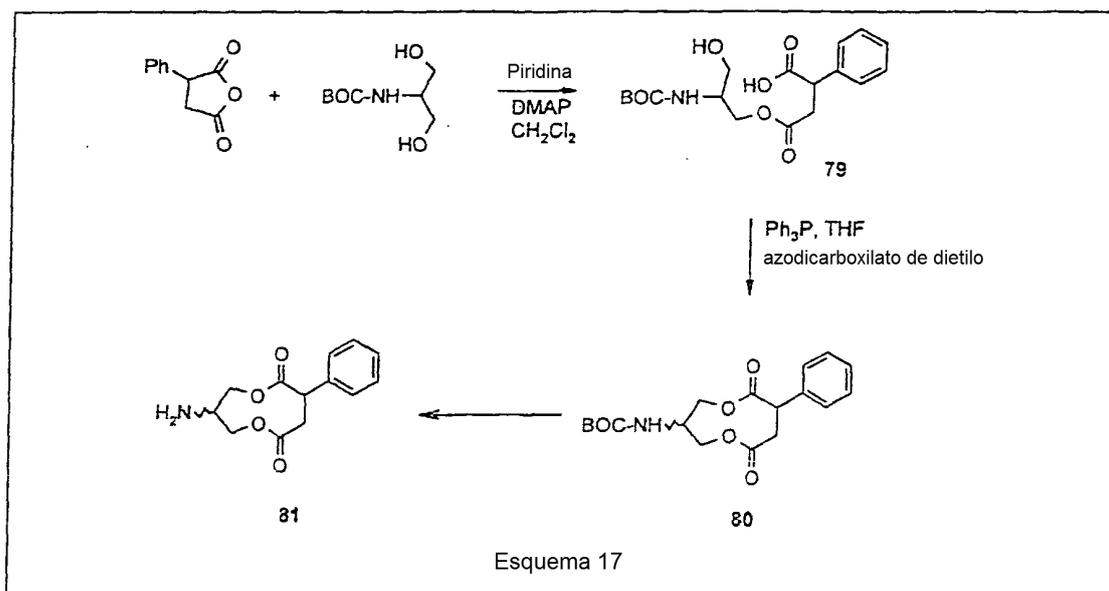


PREPARACIÓN DE LAS AMINAS 77 Y 78 (ejemplo de referencia).

10 En el Esquema 16 se muestra la preparación de estas aminas. Se preparó la macrodilactona 75 según el procedimiento de *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9889-94. Así, se hizo reaccionar ácido *N*-*t*-BOC-aspartico (2,33 g) con 2-clorometil-3-cloropropeno (1,25 g) y Cs_2CO_3 (7,0 g) en DMF (1.000 mL) en las condiciones estándar de macrolactonización descritas en la referencia precedente, para proporcionar 1,12 g (rendimiento de 40%) de 75 en forma de un sólido vítreo. El espectro de masas (EI^+) indicaba $[\text{M}-1]^+$ a (m/e) 284, mientras que los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con la estructura de 75.

15 A una solución del alqueno 75 (288 mg, 1,01 mmol) en EtOAc seco (6 mL) se añadió Pd/carbono al 10% (60 mg). Se purgó con nitrógeno la mezcla resultante y se agitó bajo presión de hidrógeno de 3,1 bares (45 psi) en un hidrogenador Parr durante 2,5 horas. Se purgó con nitrógeno la mezcla de reacción, se filtró y se concentró. El residuo, tras purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, mezcla de hexanos-EtOAc 7:3), proporcionó 91 mg (rendimiento de 32%) del producto reducido 76. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con la estructura 76.

20 La eliminación del grupo protector BOC de 75 y 76, siguiendo el procedimiento general de desprotección de BOC descrito anteriormente, proporcionó respectivamente las correspondientes aminas 77 y 78. Los espectros ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con las estructuras asignadas.

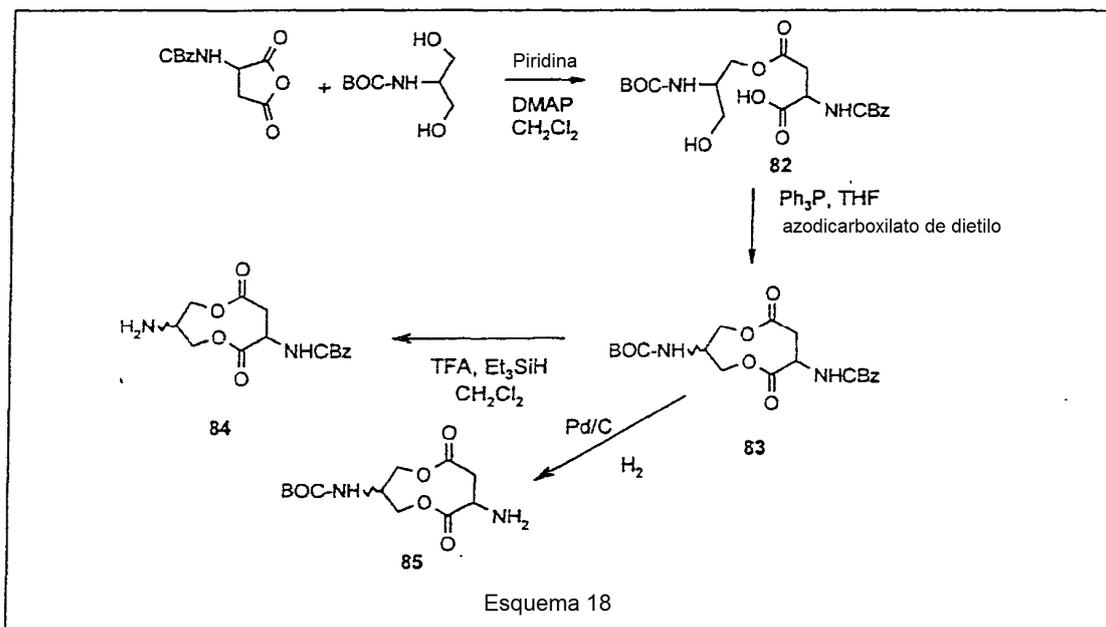


SÍNTESIS DE LA FENILDILACTONA 81 (ejemplo de referencia).

5 A una solución, enfriada con hielo (0 °C) y bien agitada, de ácido fenilsuccínico (0,923 g, 5,2 mmol) y DMAP (0,064 g, 0,52 mmol) en CH₂Cl₂ seco (55 mL) se añadió gota a gota, bajo nitrógeno, una solución de BOC-serinol (*Synthesis* 1998, 1113-1118) (1,0 g, 5,2 mmol) en el transcurso de 30 minutos. Se calentó lentamente a la temperatura ambiente la mezcla resultante, se agitó durante 12 horas adicionales, se diluyó con CH₂Cl₂ (40 mL), y se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 10 mL). Se combinaron los extractos básicos, se acidificaron con cuidado con HCl 2 N, y se extrajeron con EtOAc (3 x 20 mL). Se lavó con salmuera el extracto en EtOAc combinado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar una espuma blanca (1,7 g). La ¹H-NMR indicó una mezcla diastereoisomérica 1:1 de de los ácidos 79.

10 A una suspensión, enfriada con hielo y bien agitada, de ácidos 79 (1,00 g, 2,72 mmol) y trifenílfosfina (786 mg, 3,0 mmol) en THF seco (122 mL) se añadió gota a gota, en el transcurso de 3 horas, una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,52 g, 3,0 mmol) en THF (55 mL). Se calentó lentamente a temperatura ambiente la mezcla resultante, se agitó durante 5 horas adicionales, y se concentró hasta aproximadamente 5 mL. Se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (20 mL) la mezcla residual. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO₃ acuoso (10 mL), con salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos) proporcionó 228 mg (rendimiento de 22%) de una mezcla 1:1 de dilactonas 80, p.f. 161-162 °C. El espectro de masas (EI) indicaba M⁺ en *m/e* 349.

20 La eliminación del grupo protector BOC en las condiciones estándar de desprotección de BOC descritas anteriormente proporcionó la amina 81.



SÍNTESIS DE LAS DILACTONAMINAS 84 y 85 (ejemplo de referencia).

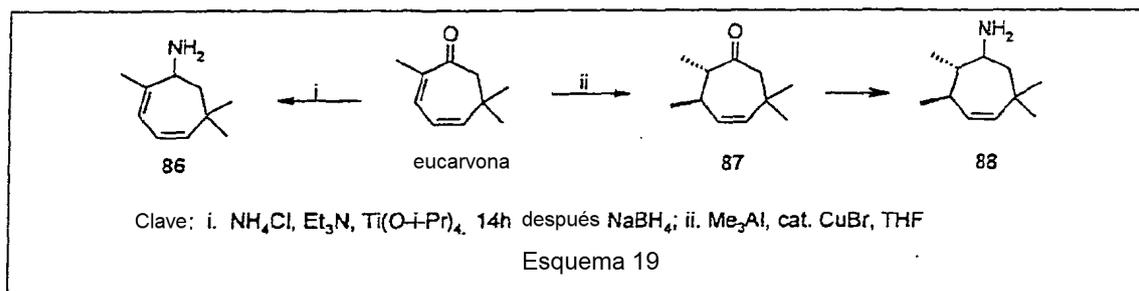
A una solución agitada de serinol (3,0 g, 15,7 mmol), piridina (1,24 g, 0,98 mol) y DMAP (0,19 g, 1,57 mmol) en CH_2Cl_2 seco (140 mL) se añadió gota a gota una solución de *N*-Cbz-anhídrido aspártico (3,52 g, 14,13 mmol) en THF seco (20 mL). Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción hasta un volumen de aproximadamente 10 mL y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (30 mL). Se ajustó el pH a 8,5 (NaHCO_3 acuoso), y se separó la fase acuosa, se acidificó a pH 3 con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Se lavó con salmuera el extracto orgánico combinado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 5,8 g de 82 como un material blanco espumoso. Los espectros $^1\text{H-NMR}$ indicaron que era bastante puro y contenía una mezcla de diastereómeros.

A una solución de trifetilfosfina (3,60 g, 13,75 mmol) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (2,80 g, 13,75 mmol) en THF seco (1,15 L) se añadió gota a gota en el transcurso de 3 horas una solución del ácido 82 (5,5 g, 12,5 mmol) en THF seco (100 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 6 horas adicionales, se concentró en vacío hasta un volumen de aproximadamente 20 mL, y se diluyó con éter (200 mL) y agua (100 mL). Se separó la fase orgánica y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5% y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró en vacío. Se purificó el residuo aceitoso mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 1,3 g (rendimiento de 23%) de las dilactonas 83 deseadas. El espectro de masas (ES^+) indicó una m/e de 421 ($\text{M}-1$)⁺. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con la estructura 83.

Se desprotegió la dilactona 83 en condiciones estándar de desprotección de BOC para proporcionar la amina 84.

A una solución de la dilactona 83 protegida con *N*-Cbz (200 mg, 0,47 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (40 mg) y se agitó la mezcla resultante bajo una presión de globo de hidrógeno gaseoso durante 12 horas. Se purgó con N_2 la mezcla de reacción, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, y se concentró para proporcionar la amina 85 (126 mg). Esta amina bruta se empleó sin más purificación.

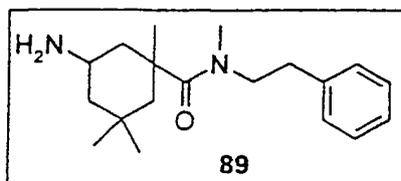
PREPARACIÓN DE LAS AMINAS 86 Y 88.



En el Esquema 19 se muestran las síntesis de 2,6,6-trimetil-2,4-cicloheptadienilamina (86) y 2,3,6,6-tetrametil-3-

cicloheptenona (87), que es el precursor de la amina 88. Así, se convirtió fácilmente eucarvona (*Can. J. Chem.* 1974, 52, 1352) en la correspondiente amina 86 utilizando el procedimiento de aminación reductora con intervención de isopropóxido de titanio/ $\text{NaBH}_4/\text{Et}_3\text{N}$, descrito en *Synlett* 1999, 1781. La adición de Michael de trimetilaluminio a eucarvona catalizada por Cu(I) , empleando el procedimiento descrito en *Tetrahedron* 1995, 51, 743-754, proporcionó 2,3,5,5-tetrametil-3-cicloheptenona (87). Se convirtió esta última en 2,3,5,5-tetrametil-2-cicloheptenilamina (88) según el procedimiento general de la patente mundial WO 9927783.

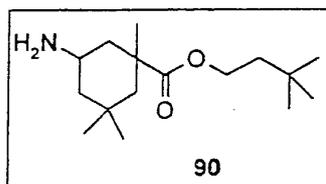
N-METIL-*N*-(2-FENILETIL)-(1,5,5-TRIMETIL-3-AMINOCICLOHEXIL)CARBAMIDA (89).



Se copuló ácido 1,5,5-trimetil-3-oxo-1-ciclohexilcarboxílico (M.S. Ziegler y R.M. Herbst, *J. Org. Chem.* 1951, 16, 920) a *N*-metil-2-feniletilamina utilizando las condiciones estándar de copulación con intervención de HOAt, EDCI y DMAP para proporcionar [*N*-metil-*N*-(2-feniletil)]-1,5,5-trimetil-3-oxo-1-ciclohexilcarboxamida en forma de un aceite de color amarillo pálido. El espectro de masas indicó el ion precursor en m/e 301. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR eran coherentes con esta estructura.

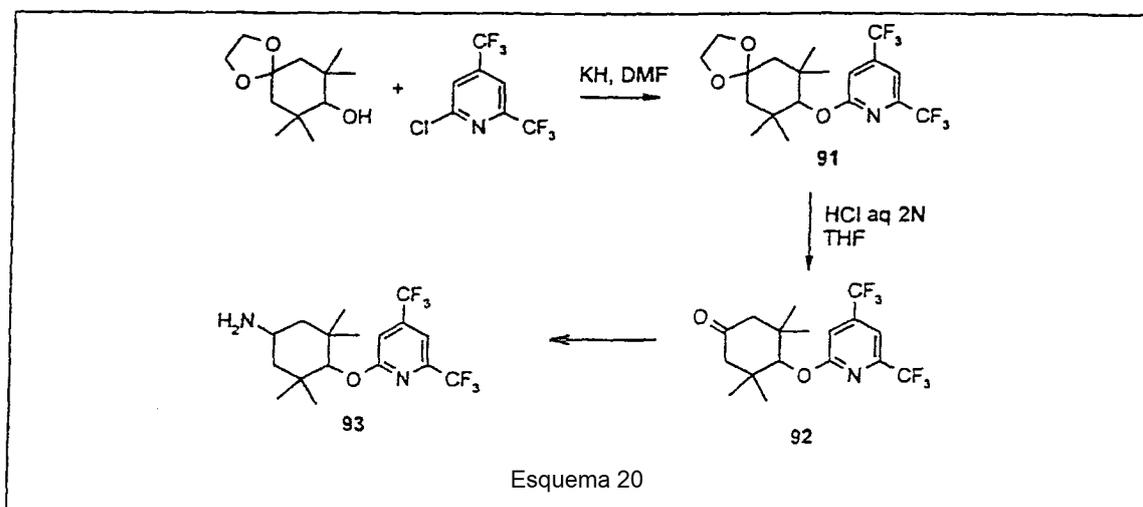
Se preparó la amina 89 a partir de esta cetona según el procedimiento general de la patente mundial WO 9927783, mediante la conversión a la correspondiente *N*-hidroxioxima seguida por hidrogenación en presencia de Ni Raney[®]. La ^1H -NMR de la amina indicó una mezcla 1:1 de diastereómeros.

3-(3,3-DIMETILBUTOXICARBONIL)-3,5,5-TRIMETILCICLOHEXILAMINA (90).



Se trató ácido 1,5,5-trimetil-3-oxo-1-ciclohexilcarboxílico (3,0 g) (M.S. Ziegler y R.M. Herbst, *J. Org. Chem.* 1951, 16, 920) con 3,3-dimetilpentanol (1,84 g), DMAP (2,21 g) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (2,17 g) en CH_2Cl_2 (80 mL) en condiciones estándar de copulación, para proporcionar 2,41 g (rendimiento de 55%) de 3-(3,3-dimetilbutoxicarbonil)-3,5,5-trimetilciclohexanona. El espectro de masas (EI) indicó el ion precursor en m/e 268.

Se convirtió esta cetona en la amina del título 90 según el procedimiento general de la patente mundial WO 9927783, mediante la conversión en la oxima correspondiente, seguida por hidrogenación en presencia de Ni Raney[®]. La ^1H -NMR de la amina 90 indicó una mezcla 1:1 de diastereómeros.

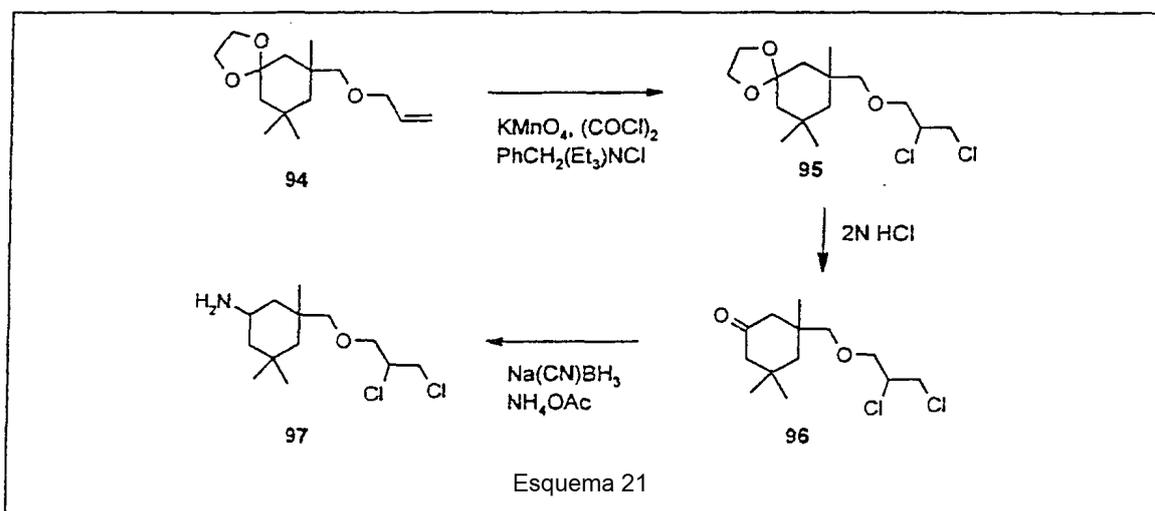


4-(4,6-BIS-TRIFLUOROMETIL-2-PIRIDIL)OXI-3,3,5,5-TETRAMETILCICLOHEXILAMINA (93).

En el Esquema 20 se muestra la síntesis de esta amina. Así, se disolvió 4-hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil-1,1-etilenglicolacetato (900 mg, 4,2 mmol) en DMF seca (8,4 mL), se enfrió la mezcla a 0 °C, y se añadió suspensión de KH en aceite al 35% (en peso) (591 mg, 5,04 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-4,6-bis-trifluorometil-2-piridina (1,48 g, 6,3 mmol) en DMF (2 mL). Se agitó a 0 °C la mezcla durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 12 horas, y se inactivó cuidadosamente con cloruro amónico. Se añadió éter dietílico (100 mL) y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un sólido pardo oscuro. La recristalización en hexanos calientes proporcionó 950 mg (rendimiento 53%) de 4-(4,6-bis-trifluorometil-2-piridil)oxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil-1,1-etilenglicolacetato (91), p.f. = 105-106 °C.

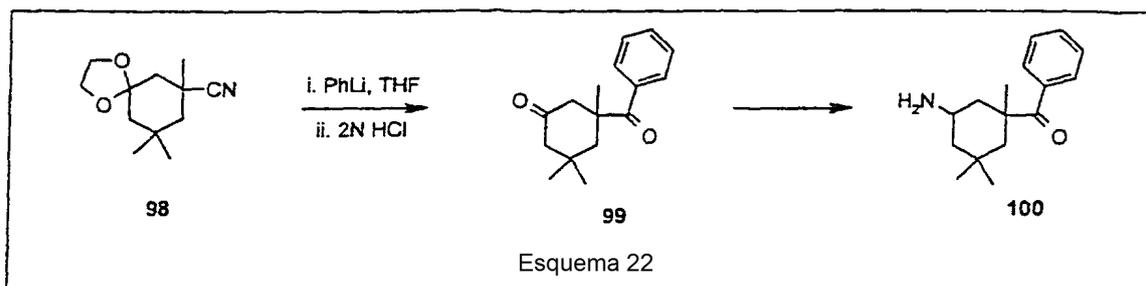
- 5 Se disolvió el acetal 91 (900 mg) en una mezcla 1:1:1 (30 mL) de THF, dioxano y HCl 2 N, y se agitó a temperatura ambiente la solución resultante durante 12 horas, momento en que la GC indicaba la desaparición completa del material de partida. Se diluyó la mezcla con agua y éter dietílico (50 mL de cada uno), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un residuo aceitoso. Se cromatografió este residuo sobre gel de sílice (hexano-EtOAc, 5:1) para proporcionar 712 mg (rendimiento de 96%) de la cetona 92 en forma de un aceite incoloro. El espectro de masas (EI) indicó un ión precursor con *m/e* de 383.
- 10
- 15

La aminación reductora de 92 a la amina del título 93 se llevó a cabo según el procedimiento general de la patente mundial WO 9927783.



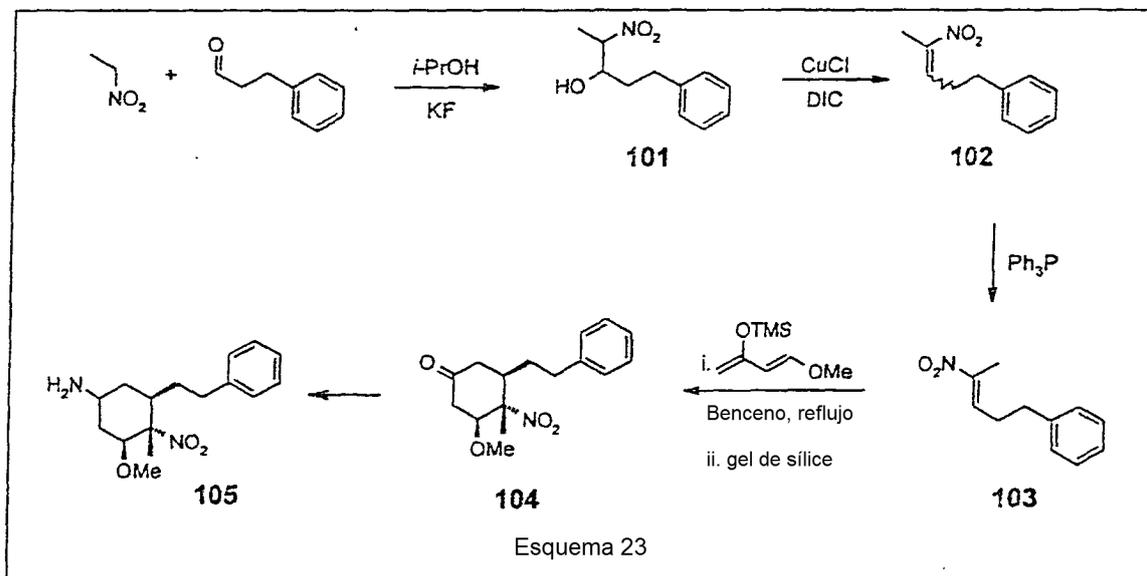
3-(2,3-DICLOROPROPILOXI)METIL-3,5,5-TRIMETILCICLOHEXILAMINA (97).

- 20 En el Esquema 21 se muestra la síntesis de la amina 97. La dicloración del alqueno 94, según el procedimiento de *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1831-4, proporcionó el acetal 95. Se disolvió este último (500 mg) en una mezcla 1:1 de THF y HCl 2 N. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en que la TLC indicaba que el material de partida había desaparecido. Se diluyó la mezcla con EtOAc y agua (30 mL cada uno), y se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 383 mg de la cetona 96 en forma de un aceite. La ¹H-NMR era consistente con una mezcla diastereomérica de isómeros. La aminación reductora siguiendo el procedimiento estándar descrito anteriormente proporcionó la amina del título 97.
- 25



3-BENZOÍL-3,5,5-TRIMETILCICLOHEXILAMINA (100).

En el Esquema 22 se muestra la preparación de esta amina. 3-Ciano-3,5,5-tetrametilciclohexil-1,1-etilenglicolacetal (98) (patente mundial WO 9927783), por reacción con fenil-litio seguida de hidrólisis ácida, proporcionó la dicetona 99, que fue convertida en la aminocetona del título 100 según el procedimiento de la patente antes citada.

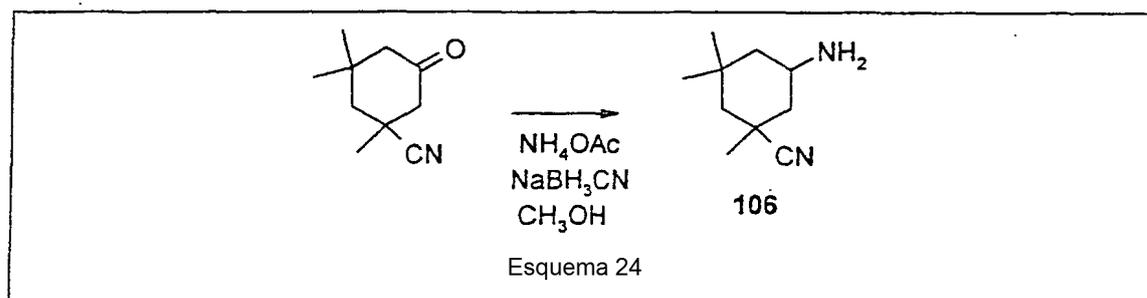


5

5β-(2-FENILETIL)-3β-METOXI-4β-METIL-4-NITRO-CICLOHEXILAMINA (105).

10

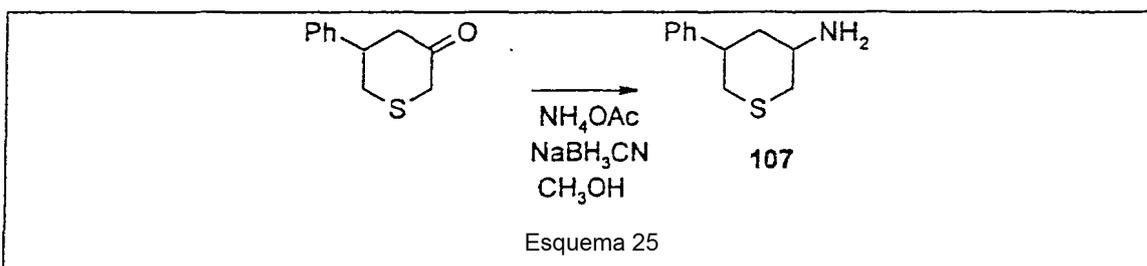
En el Esquema 23 se muestra la preparación de la amina 105. La condensación de nitroetano con dihidrocinamaldehído, según el procedimiento de *Bull. Chem. Soc. Jap.* 1968, 41, 1441, proporcionó el correspondiente nitroalcohol 101. La deshidratación de 101, según el procedimiento de *Synthesis*, 1982, 1017, seguida de isomerización mediada por trifenilfosfina soportada en polímero (*Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 811-812), proporcionó el alqueno 103. La cicloadición de Diels-Alder de 103 a dieno de Danishefsky, según el procedimiento de *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1717, proporcionó la cetona 104. La cetona 104 fue convertida en la amina 105 según el procedimiento estándar de la patente mundial WO 9927783.



15

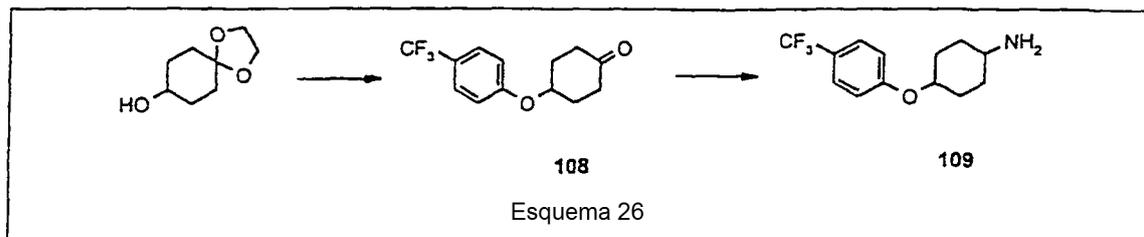
3-CIANO-3,5,5-TRIMETILCICLOHEXILAMINA (106).

Se preparó este compuesto (Esquema 24) por aminación reductora de 3-ciano-3,5,5-trimetilciclohexanona según el procedimiento estándar de aminación reductora descrito más arriba. El espectro de masas (EI) indicó una *m/e* de ión precursor de 167.



3-AMINO-5-FENILTIOPIRANO (107).

Se preparó este compuesto como se muestra en el Esquema 25. Así, a 0,96 g (5 mmol) de 5-fenil-3-tiopirano (P.T. Lansbury, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 5649) en 50 mL de metanol anhidro se añadieron 7,7 g (100 mmol) de acetato de amonio y 6,5 g de tamicos moleculares 3A. Tras agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron en porciones 1,25 g (20 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Tras agitar durante 16 horas, se filtró por gravedad la mezcla y se evaporó en vacío el metanol. Se repartió el residuo entre hielo/HCl y éter. Se extrajo dos veces más con éter la fase acuosa ácida, luego se basificó con hielo y NaOH acuoso al 50%. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar 0,19 g (20%) del compuesto del título. La GC/MS mostró 100% de pureza con un ion molecular de 193.

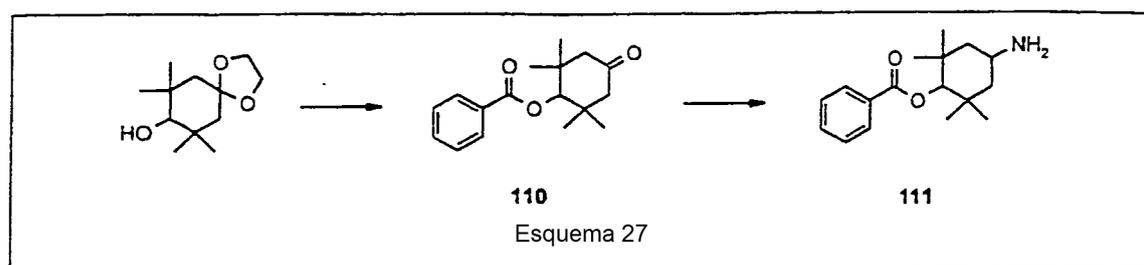


4-(4-TRIFLUOROMETIL)FENOXICICLOHEXILAMINA (109).

Se preparó este compuesto según el Esquema 26. A una solución agitada de hidruro de sodio (1,2 g, 0,05 mol) en 50 mL de DMF se añadió gota a gota, en el transcurso de 10, minutos una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (7,5 g, 0,047 mol) en 15 mL de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió de una sola vez 4-fluorobenzotrifluoruro (7,71 g, 0,047 mol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después durante una noche a 70 °C. Se vertió la mezcla de reacción en agua fría (700 mL) y se acidificó ligeramente la solución mediante la adición de HCl 1 N. Se filtró la mezcla y se extrajo con hexano (2 x 150 mL) el filtrado acuoso. Se disolvió el sólido filtrado en los extractos de hexano y se lavó con agua (50 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido blanco. Se recristalizó este sólido a partir de metanol/agua para proporcionar el cetal puro (8,6 g, 61%).

Se suspendió gel de sílice (30 g) en 150 mL de CH₂Cl₂. Se añadieron gota a gota a esta suspensión, en el transcurso de 5 minutos, 7 mL de una solución de HCl al 12% en agua. Se agitó vigorosamente la mezcla para evitar la formación de grumos. Se añadió una solución del cetal anterior (8,0 g, 26,49 mmol) disuelto en 75 mL de CH₂Cl₂ y se agitó la reacción durante 3 horas. Después se filtró la mezcla y se lavó el lecho de gel de sílice con 500 mL de CH₂Cl₂. Se evaporó el disolvente para proporcionar 5,8 g (86%) de 4-(4-trifluorofenoxi)ciclohexanona (108).

La aminación reductora de la cetona 108 según el procedimiento estándar de aminación reductora descrito más arriba proporcionó el compuesto del título 109.



4-BENZOILOXI-3,3,5,5-TETRAMETILCICLOHEXILAMINA (111).

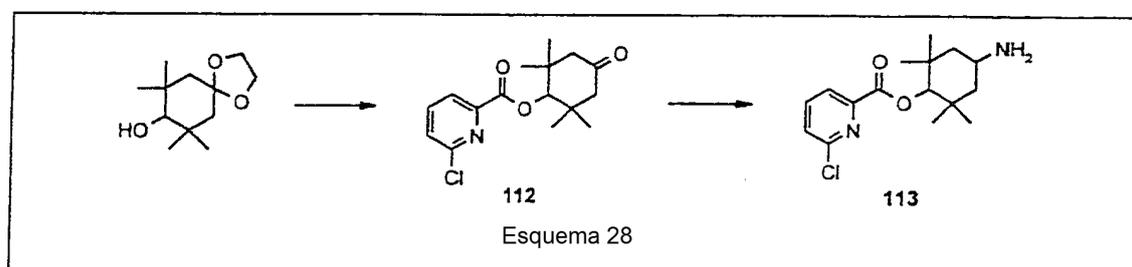
Se preparó este compuesto siguiendo el procedimiento del Esquema 27. A una solución agitada de 7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,37 g, 1,73 mmol) en 6 mL de THF, enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,73 mmol, 0,7 mL). Se agitó la reacción durante 10 minutos. Después se añadió cloruro de benzoilo (1,73 mmol, 0,2 mL) y se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en 50 mL de NaOH 0,5 N y se extrajo con éter (3 x 20 mL). Se secó sobre MgSO₄, la capa etérea, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. Se obtuvieron así 0,55 g (~100%) del benzoiloxicetal.

Se suspendió gel de sílice (2,2 g) en 10 mL de CH₂Cl₂. Se añadieron gota a gota a esta suspensión, en el transcurso de 5 minutos, 0,5 mL de una solución de HCl al 12% en agua. Se agitó vigorosamente la mezcla para evitar la formación de grumos. Se añadió una solución del anterior benzoiloxicetal disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂ y se agitó la reacción durante 3 horas. Después se filtró la mezcla y se lavó el lecho de gel de sílice con 100 mL de CH₂Cl₂. Se

evaporó el disolvente para proporcionar 0,46 g (90%) de la benzoiloxiciclohexanona 110 en forma de un aceite claro.

A una solución agitada de la benzoiloxiciclohexanona 110 (0,46 g, 1,68 mmol) en 4 mL de metanol se añadió de una sola vez una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (0,23 g, 3,25 mmol) y acetato de potasio (0,32 g, 3,25 mmol) en 4 mL de agua. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (20 mL) y se extrajo con éter (3 x 10 mL) la mezcla resultante. Se combinaron los extractos en éter, se lavaron con NaHCO₃ saturado (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 15 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró para proporcionar la oxima deseada (0,39 g, 80%) en forma de una mezcla de isómeros E y Z.

En un frasco de presión Parr de 500 mL se lavó níquel Raney® (peso húmedo 0,8 g, Aldrich Chemical Co.) con agua (3 x 20 mL) y después etanol (3 x 20 mL), decantándose cada vez el disolvente de lavado. A este catalizador lavado se añadió una solución de la oxima (0,39 g, 1,35 mmol) en etanol anhidro (30 mL). Se requirió para la disolución algo de calentamiento de esta solución. Se saturó con amoníaco la mezcla resultante burbujando amoníaco gaseoso a través de la solución durante 1 minuto. Se dispuso esta solución, bajo una atmósfera de hidrógeno (presión inicial de hidrógeno = 3,45 bares (50 psi)) en un agitador Parr y se agitó durante 7 horas. Después se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite® y se evaporó el disolvente para proporcionar un líquido casi incoloro (0,37 g, rendimiento cuantitativo). La NMR de protón y la GC/MS eran consistentes con que este material era una mezcla diastereomérica (proporción 4:1) de la amina del título 111. Este material se utilizó tal cual sin purificación adicional.

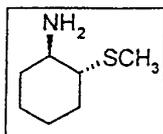


4-AMINO-2,2,6,6-TETRAMETILCICLOHEXIL-6-CLORO-2-PIRIDINCARBOXILATO (113).

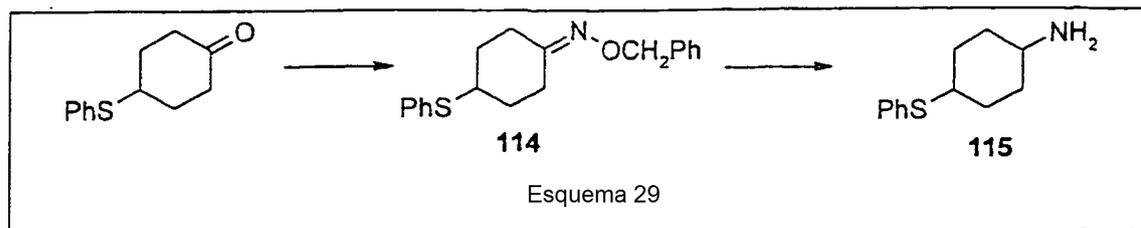
Se sintetizó Este compuesto como se muestra en el Esquema 28. A una solución agitada de 7,7,9,9-tetrametil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,32 g, 1,50 mmol) en 5 mL de THF, enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,50 mmol, 0,6 mL). Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después se añadió cloruro de 6-cloropicolinilo (1,50 mmol, 0,26 g) en forma de una solución en 1 mL de THF y luego se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente. La solución solidificó, por lo que se añadieron 5 mL adicionales de THF y se agitó la reacción durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en 40 mL de NaOH 0,5 N y se extrajo con éter (3 x 20 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró. La NMR de protón reveló el producto esperado, junto con material de partida en proporción 1,6:1. Estos compuestos no pudieron separarse por cromatografía en gel de sílice, por lo que la mezcla se llevó al siguiente paso y se purificó allí.

Se suspendió gel de sílice (1,4 g) en 10 mL de CH₂Cl₂. Se añadieron gota a gota a esta suspensión, en el transcurso de 5 minutos, 0,3 mL de una solución de HCl al 12% en agua. Se agitó la mezcla vigorosamente para evitar la formación de grumos. Se añadió una solución de la mezcla anterior disuelta en 5 mL de CH₂Cl₂ y se agitó la reacción durante 3 horas. Después se filtró la mezcla y se lavó el lecho de gel de sílice con 100 mL de CH₂Cl₂. Se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite. La precipitación del éster picolínico 112 deseado se efectuó mediante la adición de 10 mL de solución de hexano-EtOAc 4:1. Se filtró el sólido resultante y se lavó con 10 mL de hexano-EtOAc 4:1. Se combinaron los lavados de hexano-EtOAc y se evaporaron para proporcionar un aceite. Se repitió 3 veces el procedimiento anterior para proporcionar el éster picolínico 112 en forma de un sólido blanco (214 mg, 46% para dos pasos). La NMR de protón y la GC/MS revelaron el producto deseado con una pureza >95%.

Se agitó bajo nitrógeno y a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de este éster (200 mg, 0,65 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (1,30 mmol, 0,38 mL), cloruro amónico (1,30 mmol, 70 mg) y trietilamina (1,30 mmol, 0,18 mL) en etanol absoluto (10 mL). Después se añadió borohidruro de sodio (0,97 mmol, 40 mg) y se agitó la mezcla resultante durante 8 horas más a temperatura ambiente. Después se inactivó la reacción vertiéndola en amoníaco acuoso (20 mL, 2,0 M) y se extrajo con éter (3 x 20 mL) la solución resultante. Se extrajeron con HCl 2 N (2 x 20 mL) los extractos en éter combinados, para separar los materiales no básicos. Se lavó la solución ácida una vez con éter (20 mL) y después se trató con hidróxido de sodio acuoso (2 N) a pH 10-12 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Se secaron sobre MgSO₄ los lavados de EtOAc combinados, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. Este material era consistente con una mezcla diastereoisomérica 6:1 de las ciclohexilaminas del título. La NMR de protón y la GC/MS revelaron el producto deseado con una pureza de ~75%. Se utilizó esta mezcla de aminas tal cual, sin más purificación.

trans-2-TIOMETILCICLOHEXILAMINA.

Se preparó esta amina a partir de ciclohexeno utilizando la tecnología de azasulfenilación de B.M. Trost y T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3225.



5

4-FENILTIOCICLOHEXILAMINA (115).

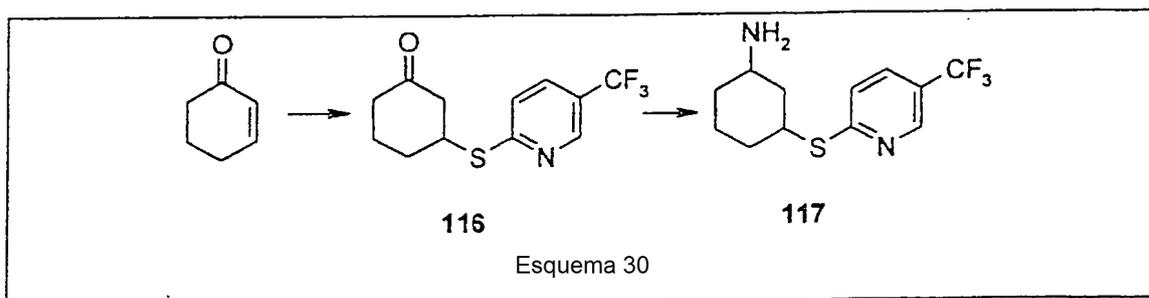
Se preparó este compuesto siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 29. A una solución agitada de 4-feniltiociclohexanona (V.K. Yadav y D.A. Jeyaraj, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3474) (1,20 g, 5,83 mmol) en 20 mL de metanol se añadió de una sola vez una solución de hidrocloreto de benciloxiamina (1,80 g, 11,22 mmol) y acetato de potasio (1,10 g, 11,22 mmol) en 20 mL de agua. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (60 mL) y se extrajo con éter (3 x 40 mL) la mezcla resultante. Se combinaron los extractos en éter, se lavaron con NaHCO₃ saturado (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 40 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. Se purificó este material mediante cromatografía radial (hexano-EtOAc 9:1) para proporcionar la correspondiente O-benciloxima 114 (1,72 g, 95%) como una mezcla de isómeros *E* y *Z*.

10

15

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (5,08 mmol, 0,19 g) en 10 mL de éter anhidro y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota la O-benciloxima 114, disuelta en 5 mL de éter, y se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se destruyó el exceso de hidruro de litio y aluminio mediante la adición cuidadosa y simultánea de agua (0,2 mL) y NaOH 1 N (0,2 mL). Se filtró la mezcla y se lavaron las sales con 50 mL de éter. Se evaporó el disolvente para proporcionar 0,62 g (93%) de la amina del título 115 en forma de un aceite. La NMR de protón y la GC/MS revelaron que el producto tenía una proporción 1,3:1 de aminas diastereoméricas con >95% de pureza.

20



3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)-2-PIRIDINIL]SULFANIL]CICLOHEXILAMINA (117).

Se preparó esta amina siguiendo el método mostrado en el Esquema 30. Se añadió tricloruro de bismuto (60 mg, 0,18 mmol) a una solución agitada de 2-ciclohexen-1-ona (0,44 mL, 4,58 mmol) y 2-mercapto-5-trifluorometilpiridina (0,82 g, 4,58 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando hexano-EtOAc 4:1 como eluyente para proporcionar 1,12 g (89%) del producto de adición conjugada 2-(3-oxo-ciclohexiltio)-5-trifluorometilpiridina (116).

25

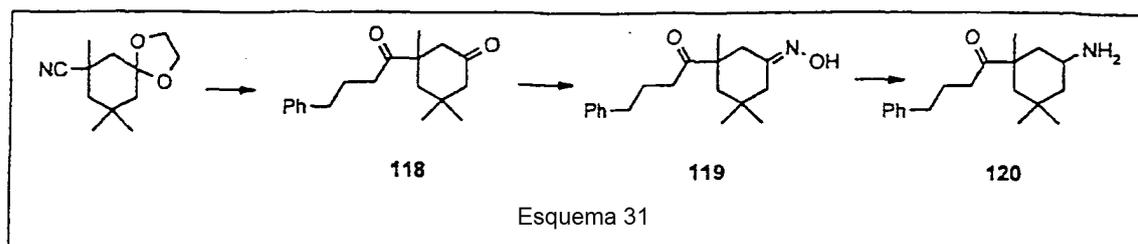
30

A una solución agitada de 116 (0,26 g, 0,95 mmol) en 3 mL de metanol se añadió de una sola vez una solución de hidrocloreto de benciloxiamina (0,29 g, 1,83 mmol) y acetato de potasio (0,18 g, 1,83 mmol) en 3 mL de agua. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo con éter (3 x 10 mL) la mezcla resultante. Se combinaron los extractos en éter, se lavaron con NaHCO₃ saturado (1 x 15 mL) y salmuera (1 x 15 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. Este material se purificó mediante cromatografía radial (hexano-EtOAc 9:1) para proporcionar las oximas separadas (0,32

35

g, 89%). El isómero *E* ($R_f = 0,33$) y el isómero *Z* ($R_f = 0,25$) mostraron características espectrales de NMR de protón y GC/MS consistentes.

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,33 mmol, 50 mg) en 3 mL de éter anhidro y se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota las oximas combinadas, disueltas en 1 mL de éter, y se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se destruyó el exceso de hidruro de litio y aluminio mediante la adición cuidadosa y simultánea de agua (50 µL) y NaOH 1 N (50 µL). Se filtró la mezcla y se lavaron las sales con éter hasta un volumen de 100 mL. Se extrajo la solución en éter con HCl 2 N (2 x 50 mL) para separar los materiales no básicos. Se lavó una vez con éter (50 mL) la solución acuosa ácida y después se trató con hidróxido de sodio acuoso (2 M) a pH 10-12 y se extrajo con éter (3 x 50 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró para proporcionar 121 mg (52%) de la amina del título 117 deseada, en forma de un aceite. La NMR de protón y la GC/MS revelaron que el producto tenía una proporción 1,3:1 de aminas diastereoméricas con >95% de pureza.



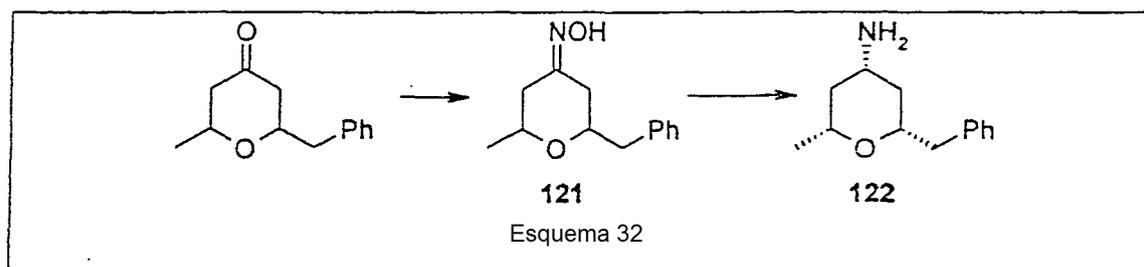
1-(5-AMINO-1,3,3-TRIMETIL)-4-FENIL-1-BUTANONA (120).

La síntesis de esta amina se llevó a cabo por el método representado en el Esquema 31. Se agitó durante una noche bajo nitrógeno una suspensión de naftaleno (1,23 g, 9,57 mmol) y gránulos de litio (67 mg, 9,57 mmol) en 10 mL de THF a temperatura ambiente. Se enfrió a -60 °C esta solución de naftaluro de litio y se añadió sulfuro de fenil-3-fenilpropilo (1,1 g, 4,78 mmol). Se calentó la reacción a -20 °C para asegurar la reacción completa y después se volvió a enfriar a -60 °C. Se añadió una solución de 7-ciano-7,9,9-trimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (0,5 g, 2,39 mmol) en 5 mL de THF y se calentó la solución a 0 °C y se agitó durante 2 horas a esa temperatura. Se inactivó la reacción mediante la adición de 10 mL de solución saturada de cloruro amónico y después se trató con HCl 2 N hasta pH ~4 y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se extrajo la mezcla con éter (3 x 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial empleando hexano-EtOAc 6:1 como eluyente. Se obtuvo así una mezcla 1:3 de 3-(2-oxo-4-fenilbutil)-3,5,5-trimetilciclohexanona 118 (136 mg, $R_f = 0,18$) y su cetal (509 mg, $R_f = 0,33$), el producto de una hidrólisis incompleta. Se calculó que el rendimiento total de la adición de 1-litio-3-fenilpropano al nitrilo era 85%.

Se suspendió gel de sílice (1,82 g) en 10 mL de CH₂Cl₂. Se añadieron gota a gota a esta suspensión, en el transcurso de 5 minutos, 0,41 mL de una solución de HCl al 12% en agua. Se agitó la mezcla vigorosamente para evitar la formación de grumos. Se añadió una solución del anterior cetal disuelto en 2 mL de CH₂Cl₂ y se agitó la reacción durante 3 horas. Después se filtró la mezcla y se lavó con 50 mL de CH₂Cl₂ el lecho de gel de sílice. Se evaporó el disolvente para proporcionar 0,48 g (100%) de 3-(1-oxo-4-fenilbutil)-3,5,5-trimetilciclohexanona (118) en forma de un aceite claro, consistente con sus propiedades de NMR y GC/MS.

A una solución agitada de esta bis-cetona (0,62 g, 2,17 mmol) en 7 mL de metanol se añadió de una sola vez una solución de hidrocloreto de hidroxilamina (0,16 g, 2,28 mmol) y acetato de sodio (0,25 g, 3,03 mmol) en 7 mL de agua. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 mL) y se extrajo con éter (3 x 20 mL) la mezcla resultante. Se combinaron los extractos en éter, se lavaron con NaHCO₃ saturado (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). Se secó sobre MgSO₄ la fase etérea, se filtró y se concentró para proporcionar la mono-oxima 119 deseada (0,57 g, 87%) como una mezcla de isómeros *E* y *Z*.

En un frasco de presión Parr de 500 mL se lavó níquel Raney[®] (peso húmedo 0,8 g, Aldrich Chemical Co.) con agua (3 x 20 mL) y después etanol (3 x 20 mL), decantándose cada vez el disolvente de lavado. A este catalizador lavado se añadió una solución de la oxima 119 (0,57 g, 1,89 mmol) en etanol anhidro (40 mL). Se saturó con amoníaco la mezcla resultante burbujeando amoníaco gaseoso a través de la solución durante 1 minuto. Se dispuso esta solución bajo una atmósfera de hidrógeno (presión inicial de hidrógeno = 3,45 bares (50 psi)) en un agitador Parr y se agitó durante 7 horas. Después se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite[®] y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite (0,43 g, 80%). El análisis por GC/MS reveló una mezcla diastereoisomérica 1:1 de aminas del título 120, junto con un subproducto secundario no identificado. Esta mezcla de aminas se empleó tal cual directamente, sin purificación adicional.

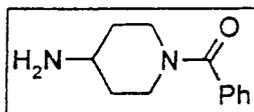


2-BENCIL-6-METIL-4-PIRANILAMINA (122).

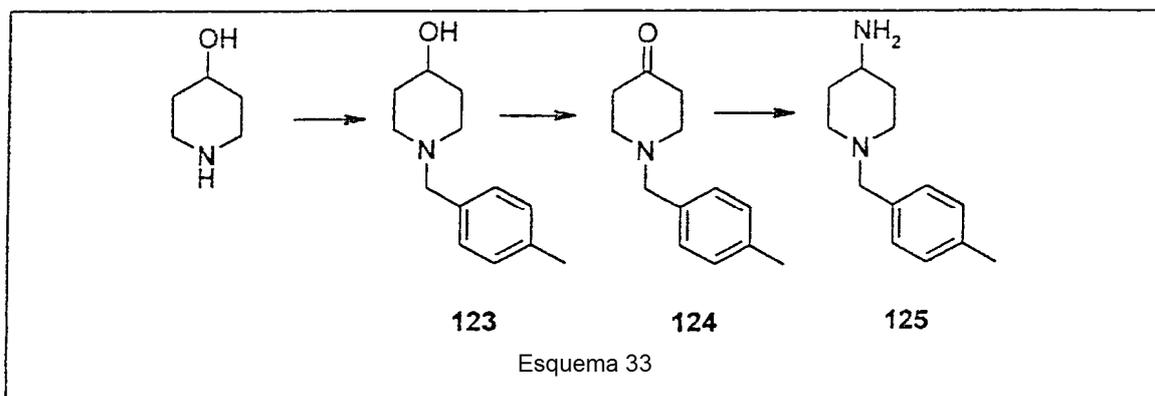
Esta amina se preparó según el Esquema 32. A 0,37 g (1,8 mmol) de 2-bencil-6-metil-4-pirano-2,5-diona (G. Piancatilli, *et al.*, *Synthesis*, 1982, 248) se añadieron 0,22 g (3,1 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina y 0,16 g (2 mmol) de acetato de sodio en 10 mL de metanol. Tras agitar durante una noche, se repartió la mezcla entre CH₂Cl₂ y agua. Se secó la fase orgánica y se evaporó. El residuo oleoso solidificó al reposar a temperatura ambiente, para proporcionar 0,4 g (99%) de la oxima 121 deseada en forma de una mezcla 1:1 de isómeros *Z/E* por GC/MS con un ion molecular de 219, y que se utilizó tal cual en la reacción de reducción a continuación.

A 0,4 g de la oxima de 2-bencil-6-metil-4-pirano-2,5-diona (121) (1,8 mmol) en 50 mL de etanol al 95% se añadieron 0,8 g (peso húmedo) de níquel Raney[®] que había sido lavado 3 veces con agua y 3 veces con etanol. Se dispuso la mezcla bajo 2,8 bares (41 psig) de hidrógeno en un agitador Parr durante 32 horas. Después de haber purgado, se filtró por gravedad la mezcla y se evaporó en vacío. Se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ y solución acuosa de carbonato de sodio. Se secó la fase orgánica y se evaporó en vacío para proporcionar 0,19 g de una mezcla de la amina del título 122 deseada y además oxima 121 en una mezcla 2:1 según el análisis por GC/MS. La mezcla se empleó tal cual sin más separación.

1-BENZOIL-4-AMINOPIPERIDINA.



Se preparó este compuesto por el método de Bhattacharyya, *et al.*, *Synlett*, 1999, 11, 1781.



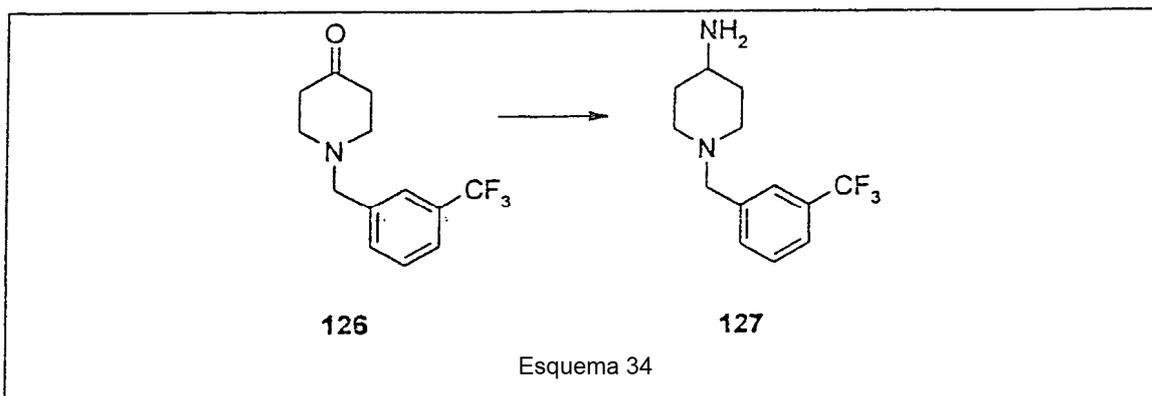
1-(4-METILBENCIL)-4-PIPERIDINILAMINA (125).

La síntesis de este compuesto se llevó a cabo según el Esquema 33. A 5,05 g (50 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 7,08 g (50 mmol) de cloruro de *p*-metilbencilo en 25 mL de *tert*-butanol se añadió exceso de carbonato de potasio sólido, y se calentó la mezcla en un baño de vapor durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiente y se repartió entre éter y agua. Se extrajo la fase orgánica con HCl diluido frío y se extrajo dos veces con éter la fase acuosa ácida. Se basificó la fase acuosa con hielo y NaOH acuoso al 50% y se extrajo con éter. Se lavó la fase etérea con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó y se evaporó en vacío para proporcionar 5,3 g (52%) de 1-(4-metilbencil)-4-hidroxipiperidina (123) en forma de un aceite. La GC/MS mostró 100% de pureza con un ion molecular de 205.

A 2,8 mL (32 mmol) de cloruro de oxalilo en 75 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C se añadieron 4,6 mL (64 mmol) de DMSO. Se añadieron a esta mezcla 5,3 g (26 mmol) de 1-(4-metilbencil)-4-piperidinol 123 en 10 mL de CH₂Cl₂, y se agitó la mezcla en frío durante 5 minutos. Se inactivó la mezcla con 18 mL (129 mmol) de trietilamina, se dejó llegar a la

temperatura ambiente y se añadió cloruro amónico acuoso saturado. Se lavó con agua y salmuera la fase orgánica, se secó y se evaporó para proporcionar 4,27 g (81%) de 1-(4-metilbencil)-4-piperidinona (124), que se empleó tal cual sin más purificación adicional. La GC/MS mostró 100% de pureza con un ion molecular de 203.

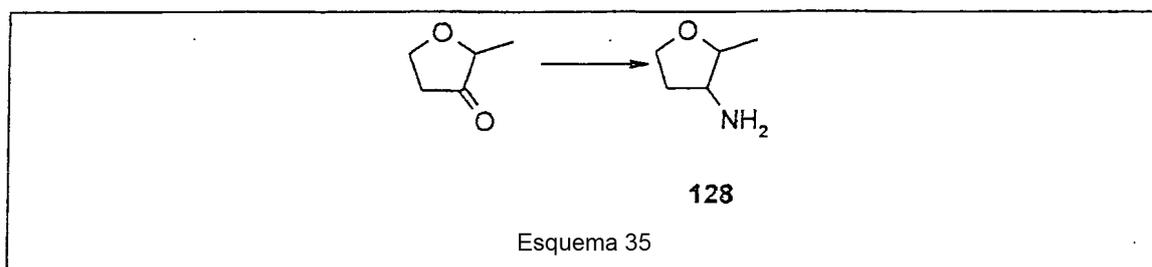
5 A 4,25 g (21 mmol) de 1-(4-metilbencil)-4-piperidinona 124 en 200 mL de metanol anhidro se añadieron 32,2 g (420 mmol) de acetato amónico y 25 g de tamices moleculares 3A. Tras agitar durante 30 minutos, se añadieron en porciones 5,25 g (84 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Tras agitar durante 16 horas, se filtró por gravedad la mezcla y se evaporó en vacío el metanol. Se repartió entre éter y hielo/HCl el residuo. Se extrajo dos veces con éter la fase acuosa ácida, se basificó con NaOH acuoso al 50% y hielo, y se extrajo con CH₂Cl₂ para proporcionar 2,1 g (48%) de la amina del título 125 en forma de un aceite viscoso. La GC/MS mostró un ion molecular de 204. El producto se empleó tal cual sin más purificación.



1-(3-TRIFLUOROMETILBENCIL)-4-PIPERIDINILAMINA (127).

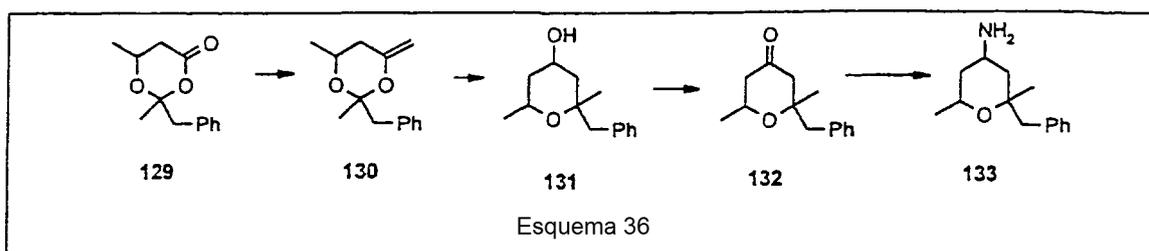
15 Se preparó según el Esquema 34. A 0,8 g (3,1 mmol) de 1-(3-trifluorometilbencil)-4-piperidona [preparada de la misma manera que 1-(4-metilbencil)-4-piperidinona] 123 en 7 mL de piridina se añadieron 0,22 g (3,1 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina, y se agitó la mezcla durante una noche. Se evaporó en vacío la mezcla y se repartió el residuo entre bicarbonato de sodio acuoso diluido y éter. Se secó la fase orgánica y se evaporó en vacío para proporcionar 0,52 g (62%) de la oxima en forma de un aceite, que se empleó tal cual en la etapa de hidrogenación a continuación. La GC/MS mostró un ion molecular de 272.

20 A 0,5 g (2 mmol) de esta oxima en 75 mL de etanol se añadieron 0,5 g (peso húmedo) de níquel Raney[®] que había sido lavado 3 veces con agua y etanol cada vez. Se burbujeó amoníaco gaseoso en la mezcla durante varios minutos y todo fue puesto bajo 3,1 bares (45 psig) de hidrógeno en un agitador Parr durante 7 horas. Se ventiló el recipiente y se filtró por gravedad la mezcla. Se disolvió en éter el residuo, se filtró y se evaporó para proporcionar 0,43 g (81%) de la amina del título 127, que se empleó tal cual sin purificación adicional. La GC/MS indicó un único pico con un ión molecular de 258.



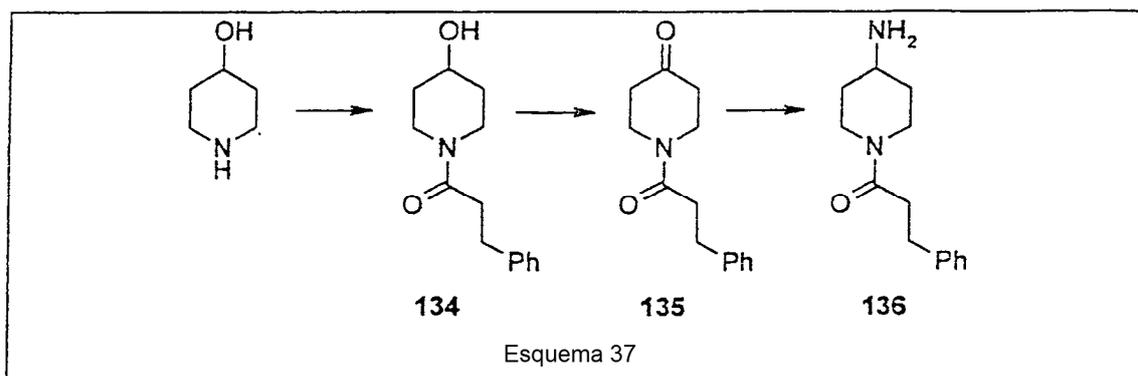
25 *cis/trans*-2-METIL-3-TETRAHIDROFURILAMINA (128).

30 Se obtuvo esta amina siguiendo el método del Esquema 35. A 1,15 g (10 mmol) de oxima de 2-metiltetrahidrofuran-3-ona (preparada mediante procedimientos estándar a partir de 2-metiltetrahidrofuran-3-ona comercialmente disponible) en 50 mL de metanol se añadió 1 g (peso húmedo) de níquel Raney[®] que había sido lavado 3 veces con agua y etanol cada vez, y se dispuso en un agitador de Parr bajo 3,0 bares (44 psig) de hidrógeno. Al cabo de 18 horas se purgó la mezcla y se filtró por gravedad. Se evaporó en vacío el metanol, y se tomó el residuo en éter y se secó. Se evaporó en vacío la fase etérea para proporcionar 0,6 g (59%) de la amina del título 128 en forma de una mezcla *cis/trans*. La GC/MS mostró 41% con un ion molecular de 101 y 59% con un ion molecular de 101. La mezcla de amina se utilizó tal cual sin más purificación.



2-BENCIL-2,6-DIMETIL-4-PIRANILAMINA (133).

- Se obtuvo Esta amina siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 36. A 4,88 g (19,7 mmol) de éster trimetilsilílico de ácido 3-trimetilsililoxibutírico en 40 mL de CH_2Cl_2 a -78°C se añadieron 2,4 g (18 mmol) de fenilacetona y 1 gota de triflato de trimetilsililo. Se dejó reposar la mezcla en frío durante 2 días, después se inactivó con 0,5 mL de piridina y se dejó llegar a la temperatura ambiente. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio, se secó y se evaporó a vacío. Se destiló en vacío el residuo para proporcionar 2,89 g (67%) de 2-bencil-2,6-dimetil-4-metilen-1,3-dioxan-4-ona (129), p.e. $125-32^\circ\text{C}$ a 0,6 mm. La GC/MS mostró dos isómeros, cada uno con un pico base de 134 (fenilacetona).
- A 1,5 g (6,8 mmol) de 2-bencil-2,6-dimetil-4-metilen-1,3-dioxan-4-ona (129) bajo nitrógeno se añadieron 2,9 g (13,9 mmol) de bis-(ciclopentil)-bis-metil-titanoceno en 20 mL de THF seco. Se calentó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se inactivó con exceso de éter. Se filtró toda la mezcla a través de un lecho de gel de sílice con éter como eluyente. Se evaporó el filtrado y se cromatografió sobre gel de sílice con EtOAc y hexano (1:4) que contenía 0,2% de trietilamina. Se evaporaron las fracciones que contenían producto y se suspendieron en éter de petróleo y se filtraron en vacío para proporcionar 1,2 g de un sólido. La GC/MS reveló una mezcla con proporción aproximadamente 3:1 de 2-bencil-2,6-dimetil-4-metilen-1,3-dioxano (130) con un ion molecular de 218, y material de partida 129. La mezcla se utilizó tal cual en la transposición siguiente.
- A 1,2 g (5,5 mmol) de esta mezcla en 5 mL de tolueno, bajo nitrógeno, se añadieron 10,99 mL (11 mmol) de hidruro de tri-isobutil-aluminio a -78°C . Se dejó reposar la reacción en frío durante 16 horas y después se inactivó con unas pocas gotas de agua. Se dejó llegar la mezcla a la temperatura ambiente y se añadió cloruro amónico acuoso saturado en exceso. Se extrajo la mezcla con exceso de CH_2Cl_2 , con separación difícil de las sales de aluminio. Se secó la fase orgánica y se evaporó para proporcionar 1,1 g (90%) de 2-bencil-2,6-dimetil-4-hidroxi-piranol (131) como una mezcla 75:25 de isómeros (por GC/MS).
- A 1,1 g (5 mmol) de 131 en 10 mL de CH_2Cl_2 se añadieron en porciones 1,6 g (7,5 mmol) de clorocromato de piridinio, con agitación magnética. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió éter y se filtró la mezcla a través de un lecho de gel de sílice y se lavó abundantemente con éter. Se evaporó el filtrado para proporcionar 0,88 g (80%) de 2-bencil-2,6-dimetil-4-piranona (132). La GC/MS reveló 99% de pureza con un pico base de 127 (M - bencilo). Se utilizó la mezcla de isómeros tal cual en la aminación reductora siguiente.
- A 0,88 g (4 mmol) de 132 en 40 mL de metanol anhidro se añadieron 6,16 g (80 mmol) de acetato amónico y 5 g de tamices moleculares 3A. Tras agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, se añadieron en porciones 1,02 g (16 mmol) de cianoborohidruro de sodio, con agitación magnética. Se filtró por gravedad la mezcla, y se evaporó en vacío el metanol. Se repartió el residuo entre éter y HCl diluido frío. Se extrajo con éter dos veces la fase acuosa y luego se basificó con hielo y NaOH acuoso al 50%. Se extrajo con CH_2Cl_2 el producto, se secó y se evaporó para proporcionar 0,43 g (49%) de una mezcla isomérica bicomponente de la amina del título 133. La GC/MS reveló 58% con un ion molecular de 128 y 42% con un ion molecular de 128.

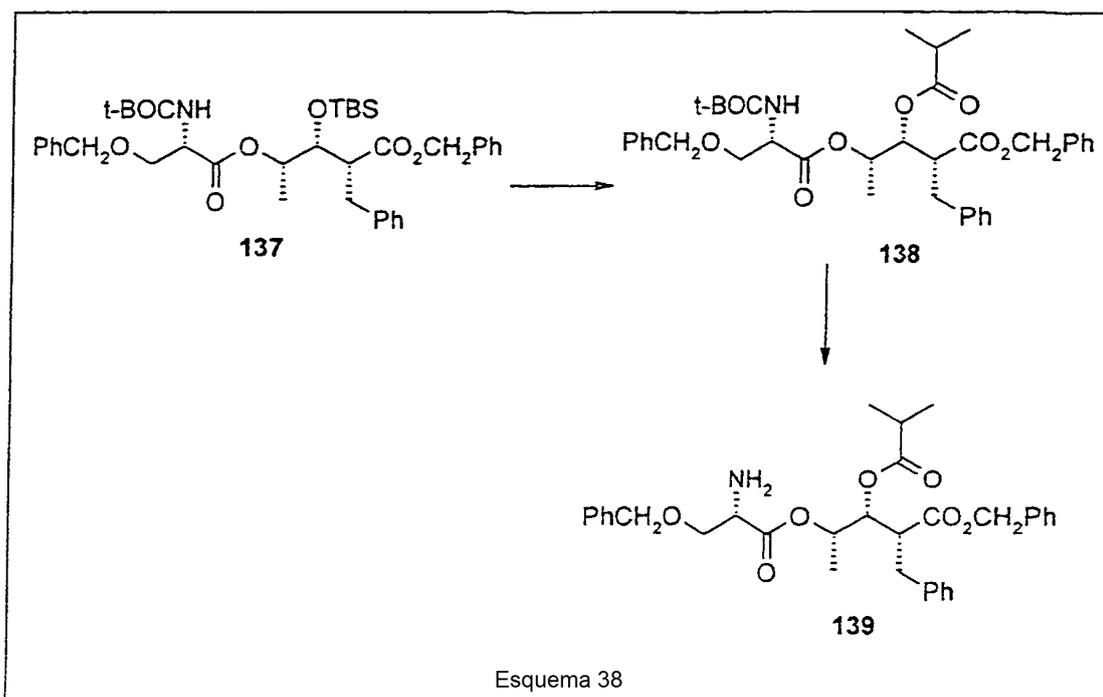


1-(3-FENILPROPIONIL)-4-AMINOPIPERIDINA (136).

Se sintetizó esta amina según el método del Esquema 37. A 4 g (40 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 20 mL de tolueno se añadió cloruro de fenilpropionilo (derivado de 6 g (40 mmol) de ácido fenilpropiónico en cloruro de tionilo en exceso). Se añadió a la mezcla NaOH acuoso 2 N en exceso. Tras agitar durante 24 horas, se desechó la fase 5 toluénica y se extrajo con CH_2Cl_2 la fase acuosa, se secó y se evaporó en vacío para proporcionar 3,63 g (39%) de 1-(3-fenilpropionil)-4-hidroxipiperidina (134). La GC/MS indicó 100% de pureza con un ion molecular de 233.

A 1,68 mL de cloruro de oxalilo (19,2 mmol) en 35 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , se añadieron 2,73 mL (38,5 mmol) de DMSO seco en 5 mL de CH_2Cl_2 . Después de la adición, se añadieron 3,6 g (15,4 mmol) de 1-(3-fenilpropionil)-4-hidroxipiperidina 134 en 5 mL de CH_2Cl_2 , y se agitó la mezcla durante 5 minutos en frío. Se añadieron 10,73 mL (77 mmol) de trietilamina en 5 mL de CH_2Cl_2 y se dejó llegar la mezcla a la temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua, con salmuera saturada, se secó y se evaporó en vacío para proporcionar 3,2 g (89%) de 1-(3-fenilpropionil)-4-cetopiperidina (135). La GC/MS mostró 100% de pureza con un ion molecular de 231.

A 3,2 g (13,8 mmol) de 135 en 125 mL de metanol anhidro se añadieron 21,3 g de acetato amónico y 20 g de tamices moleculares 3A. Tras agitar durante 30 minutos se añadieron en porciones, con agitación, 3,47 g (55,2 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Transcurridas 3 horas, se filtró por gravedad la mezcla y se evaporó en vacío el metanol. Se repartió el residuo entre hielo/HCl y éter. Se extrajo dos veces más con éter la fase acuosa ácida. Se basificó la fase acuosa con hielo y NaOH acuoso al 50%. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 , se secó y se evaporó en vacío para proporcionar 1,5 g (47%) de la amina del título 136. La GC/MS indicó 100% de pureza con un ion molecular de 232.



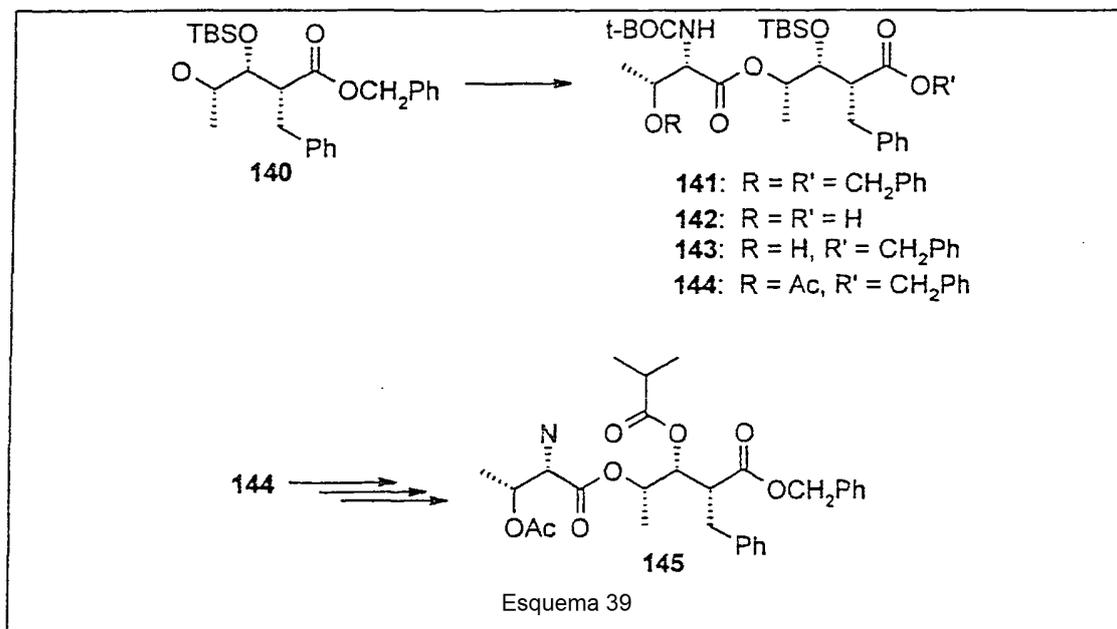
PREPARACIÓN DE LA AMINA 139 (ejemplo de referencia).

En el Esquema 38 se muestra la síntesis de esta amina. Se cargó un tubo con tapón roscado de teflón con 137 (M. Shimano *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 12745) (0,80 g, 1,21 mmol) y 6 mL de piridina. Se enfrió la solución a 0°C y se trató con 1,1 mL de complejo HF-piridina y se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 17 25 horas. Después se añadieron 1,1 mL adicionales de HF-piridina y se agitó la reacción durante otras 30 horas. Se vertió esta mezcla en una solución enfriada con hielo y agitada de 40 mL de HCl 1 N y 20 mL de hexano-éter dietílico 1:1. Se separaron las fases y se extrajo con hexano-éter dietílico 1:1 (2 x 20 mL) la capa acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl 1 N enfriado con hielo (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). Se secó la solución sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía radial (hexano-EtOAc 3:1) para proporcionar 282 mg del hidroxieéster (más una impureza secundaria) que se llevó directamente a la siguiente etapa.

A una solución agitada del hidroxieéster bruto (282 mg, 0,48 mmol) en piridina, enfriada a 0°C , se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (0,2 mL, 1,92 mmol). Se retiró el baño refrigerante y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se añadió agua (2 mL) y se agitó la mezcla 30 minutos adicionales. Se extrajo la solución con éter (3 x 10 mL).

Se lavó la fase etérea sucesivamente con HCl 1 N enfriado con hielo (2 x 10 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía radial (hexano-EtOAc4:1) para proporcionar 171 mg del éster isobutírico 138 (23% en total para dos pasos).

- 5 Se eliminó el grupo BOC de este éster siguiendo las condiciones estándar de desprotección de BOC descritas anteriormente para proporcionar la amina 139 deseada.



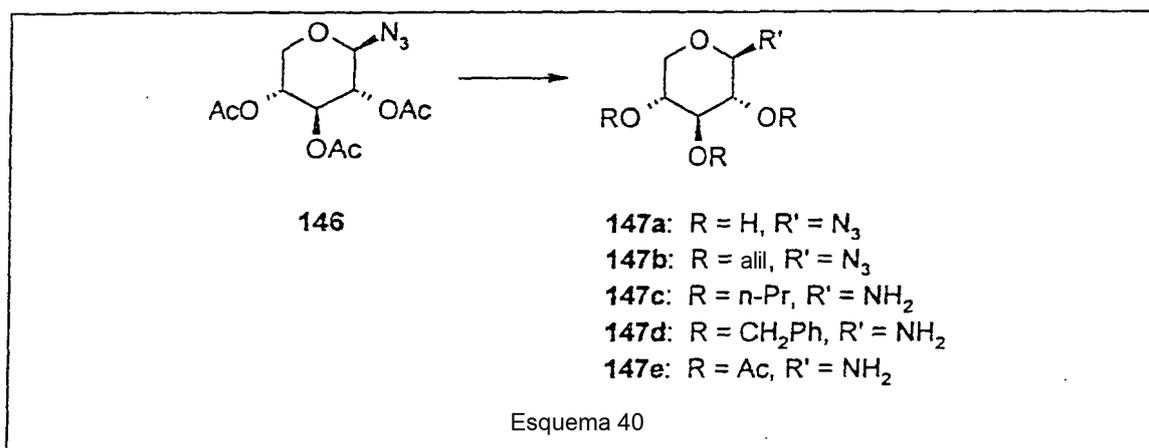
PREPARACIÓN DE LA AMINA 145 (ejemplo de referencia).

- 10 Se preparó esta amina como se representa en el Esquema 39. Se disolvió el hidroxiléster 140 (M. Shimano *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 12745) (6,27 mmol) en 15 mL de DMF y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadieron sucesivamente DMAP (1,53 g, 12,53 mmol), EDCI (1,8 g, 9,40 mmol) y N-BOC-O-Bn-(L)-treonina (2,52 g, 8,15 mmol). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se vertió la solución en una mezcla agitada rápidamente de 30 mL de HCl 0,5 N enfriado con hielo y 50 mL de hexano-éter 4:1. Se separaron las fases y se extrajo con hexano-éter 4:1 (1 x 30 mL) la capa acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con
- 15 HCl 0,5 N (1 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se cromatografió sobre gel de sílice (150 g) el material bruto, empleando 1,25 L de CH₂Cl₂-hexanos 3:1 para eluir anisaldehído seguido por CH₂Cl₂-éter-hexanos 65:10:25 para eluir el producto copulado 141 (3,95 g, 88%).

- 20 Se agitó una mezcla del éster bencílico 141 (1,32 g, 1,84 mol) y 200 mg de Pd/C al 10% en 25 mL de EtOAc en un aparato Parr, bajo 3,45 bares (50 psi) de presión de hidrógeno y durante 5 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite[®] y se concentró para proporcionar el hidroxilácido 142 (680 mg, 70%), bastante puro por análisis mediante NMR.

- 25 A una solución agitada de hidroxilácido 142 (1,54 g, 2,86 mmol) y bromuro de bencilo (1,5 mL, 12,29 mmol) en 7 mL de DMF se añadió bicarbonato de sodio sólido (1,2 g, 14,27 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se repartió entre 25 mL de agua y 10 mL de hexanos-éter 4:1. Se separaron las fases y se extrajo con hexanos-éter 4:1 (2 x 10 mL) la capa acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 0,1 N (1 x 10 mL) y agua (1 x 10 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó mediante cromatografía radial (hexano-EtOAc 4:1) el material bruto, para proporcionar 1,04 g (60%) del éster hidroxibencílico 143.

- 30 Se añadió DMAP (40 mg, 0,67 mmol) a una solución agitada de éster 143 (840 mg, 1,34 mmol) y anhídrido acético (1,0 mL, 10,68 mmol) en 7 mL de piridina. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con 80 mL de EtOAc. Se lavó sucesivamente esta solución con CuSO₄ saturado (3 x 30 mL), HCl 1 N (1 x 30 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 0,9 g (100%) de acetato 144, bastante puro por análisis espectral. El acetato 144 fue convertido a través de pasos similares a los descritos anteriormente para proporcionar la amina 145.



PREPARACIÓN DE 2,3,4-TRI-O-ALQUIL-*beta*-D-XILOPIRANOSILAMINA 147c, d, e.

5 En el Esquema 40 se muestra la síntesis de estas aminas. A una solución agitada de triacetoxi-2-azidoxilopiranosil azida 146 (Acros Chemical Co.) en CH₃OH a temperatura ambiente se añadieron 1,1 mL (1,06 mmol) de una solución 1,0 M de metóxido de sodio en metanol. Se agitó la reacción durante una noche y se neutralizó con resina ácida 5 x 8-100 (~0,6 g). Se filtró la solución y se concentró. El azidotriol 147a obtenido se utilizó directamente en el siguiente paso.

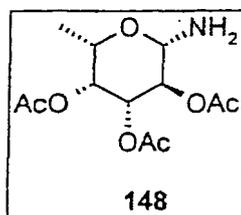
10 Se disolvió el triol 147a bruto en 15 mL de DMF y se añadió NaH (dispersión al 60%, 0,53 g, 13,28 mmol) en cuatro porciones durante el transcurso de 15 minutos. Se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió bromuro de alilo (2,7 mL, 33,20 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió con cuidado cloruro amónico saturado (10 mL) seguido de 50 mL de agua. Se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) la solución acuosa. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (4 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía radial (hexano-EtOAc 6:1) para proporcionar 753 mg (77%) de la tri-*O*-*n*-alil-2-azidoxilopiranososa 147b.

15 Las porciones azídica y alílica resultantes se redujeron por agitación con 150 mg de Pd/C al 10% en 40 mL de EtOAc bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró a través de un lecho de Celite® la solución resultante y se evaporó para proporcionar un rendimiento cuantitativo de la amina del título 147c.

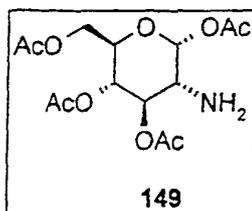
La preparación de la amina 147d fue similar a la de 147c, salvo en que se empleó bromuro de bencilo en la etapa de alquilación, seguida por reducción de la azida a la amina como se ha descrito arriba.

20 La hidrogenación similar de la azida 146 con Pd/C al 10% en EtOAc bajo 1 atmósfera de hidrógeno proporcionó la amina 147e.

PREPARACIÓN DE 2,3,4-TRI-O-ACETIL-*BETA*-L-FUCOPIRANOSILAMINA (148).

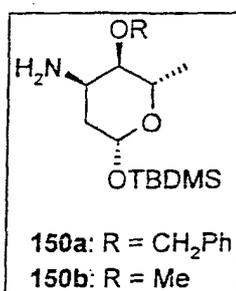


25 A una solución de 2,3,4-tri-*O*-acetil-*beta*-L-fucopiranosil azida (Acros) (750 mg, 2,38 mmol) en 40 mL de EtOAc se añadieron 120 mg de Pd/C al 10%. Se agitó esta solución bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 bar) durante 3 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite® y se lavó el lecho con EtOAc (25 mL). Se evaporó la solución para proporcionar la amina deseada 148 (688 mg, 100%).

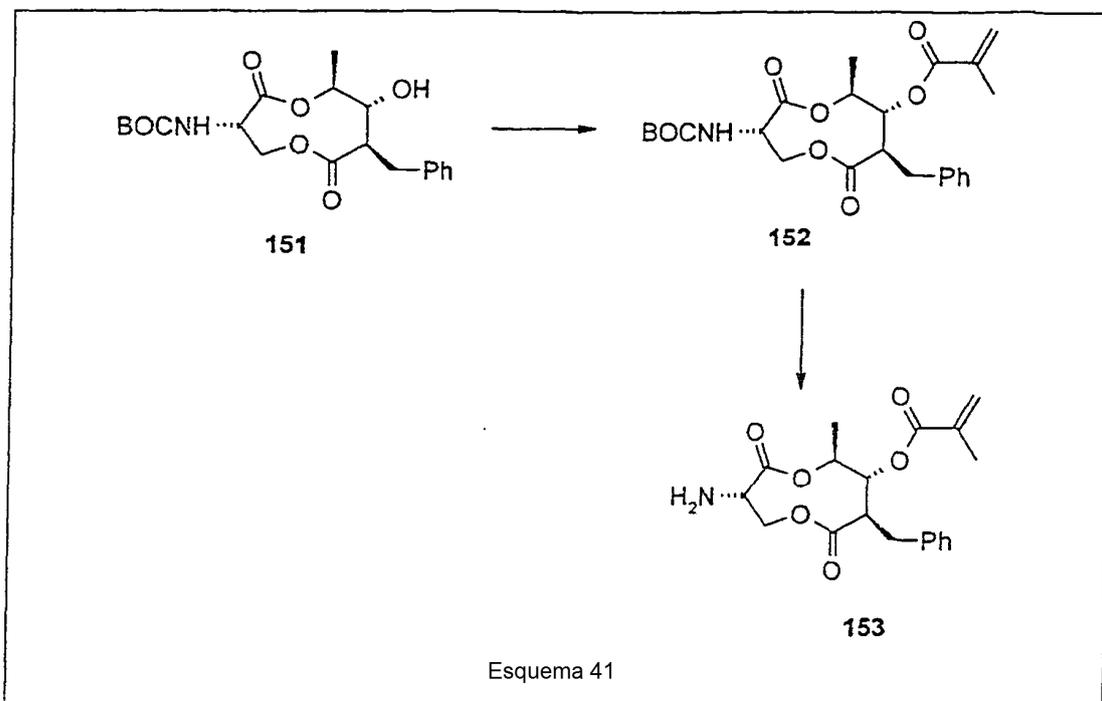
PREPARACIÓN DE 1,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-2-AMINO-2-DESOXI-*alfa*-D-GLUCOPIRANOSA (149).

- 5 A una solución de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-azido-2-desoxi-*alfa*-D-glucopiranososa (TCI-US) (300 mg, 0,80 mmol) en 25 mL de EtOAc se añadieron 180 mg de Pd/C al 10%. Se agitó esta solución bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 bar) durante 3 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite® y se lavó el lecho con EtOAc (20 mL). Se evaporó la solución para proporcionar la amina 149 deseada (282 mg, 100%).

PREPARACIÓN DE 3-AMINO-TRIDESOXI-L-ARABINO-HEXOPIRANÓSIDOS DE BENCILO Y DE METILO 150a y 150b.



- 10 Se sintetizaron estas aminas mediante el método de L. Daley, *et al.*, *Synth. Commun.* 1998, 28, 61.

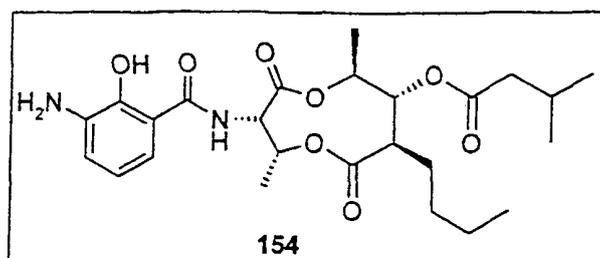


PREPARACIÓN DE LA AMINA 153 (ejemplo de referencia).

- 15 Se preparó esta amina como se muestra en el Esquema 41. Se preparó éster *tert*-butílico de ácido [(3*S*,7*R*,8*R*,9*S*)-7-bencil-8-hidroxi-9-metil-2,6-dioxo-[1,5]dioxonan-3-il]carbámico (151) como han descrito M. Shimano *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 12745. A una solución agitada de este éster (120 mg, 0,30 mmol) en piridina (5 mL) se añadió lentamente cloruro de metacrililo (0,10 mL, 1,0 mmol) en el transcurso de 5 minutos. Se agitó la mezcla

resultante a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de N_2 , durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (75 mL) y HCl 1 N (50 mL). Se lavó la fase orgánica con agua y después con NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar un aceite claro. Se cromatografió este aceite bruto sobre gel de sílice empleando EtOAc al 30% en hexano como eluyente para proporcionar el intermedio acilado 152 (138 mg) como un vidrio claro. Se eliminó el grupo BOC de este intermedio tal como se describe en la referencia anteriormente citada, para proporcionar la amina del título 153.

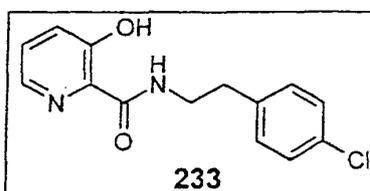
PREPARACIÓN DE LA ANILINA DE ANTIMICINA A_3 (154) (ejemplo de referencia).



A una solución agitada de antimicina A_3 (25 mg, 0,048 mmol) en 2,5 mL de CH_2Cl_2 , enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió piridina (11 μL) y PCl_5 (27 mg, 0,13 mmol). Se hizo refluir la mezcla durante 1,5 horas, y después se enfrió a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió metanol (2,5 mL) y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se vertió la solución en una mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$ de 13 mL de CH_2Cl_2 y 13 mL de bicarbonato de sodio saturado. Se agitó la mezcla en un embudo de separación y se separaron las capas. Se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) la capa acuosa y se secaron ($MgSO_4$) las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron para proporcionar la anilina de antimicina A_3 .

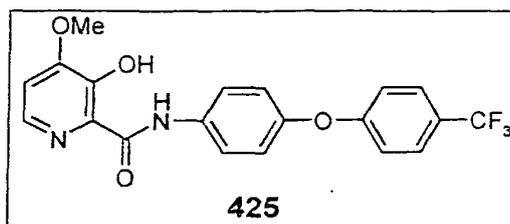
PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA COPULACIÓN DE AMINAS CON ÁCIDOS CARBOXÍLICOS *orto*-HIDROXIHETEROAROMÁTICOS PARA GENERAR LAS AMIDAS AROMÁTICAS HETEROCÍCLICAS 2.

PROCEDIMIENTO A DE COPULACIÓN: PREPARACIÓN DE *N*-(2-(4-CLOROFENIL)ETIL)-3-HIDROXIPIRIDIN-2-CARBOXAMIDA (233) (ejemplo de referencia).



Se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, bajo argón, una mezcla agitada de ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico (1,39 g, 0,01 mol) en THF seco (60 mL). Se añadió a ello, de una sola vez, una solución al 20% de fosgeno en tolueno (5,1 g, 0,01 mol) y se agitó durante 90 minutos la mezcla resultante mientras la temperatura se elevó lentamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después se volvió a enfriar a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ la mezcla de reacción y se añadió gota a gota, en el transcurso de 30 minutos, una solución de diisopropiletilamina (2,58 g, 0,02 mol) en THF (20 mL). Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla 2 horas adicionales mientras se llevaba lentamente la temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se continuó agitando a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. Se añadió a esta mezcla agitada, de una sola vez, 2-(4-clorofenil)etilamina (1,56 g, 0,01 mol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluyó la mezcla con éter (100 mL), se lavó con HCl 1 N (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido casi blanco (1,95 g). El espectro de masas mostró la esperada proporción 3:1 de ion precursor a *m/e* 276 y 278.

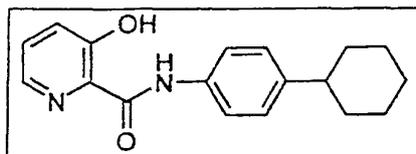
PROCEDIMIENTO B DE COPULACIÓN: PREPARACIÓN DE 3-HIDROXI-4-METOXI-*N*-(4-(4-TRIFLUOROMETILFENOXI)FENIL)PIRIDIN-2-CARBOXAMIDA (425) (ejemplo de referencia).



A una solución agitada de 4-(4-trifluorometilfenoxi)anilina (0,20 g, 0,8 mmol) y DMAP (0,10 g, 0,085 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió de una sola vez una solución de cloruro de 3-benciloxi-6-bromo-4-metoxipiridin-2-carbonilo (3)

(0,29 g, 0,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente y después se vertió en HCl 2 N (10 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar un sólido gomoso. Se tomó este sólido en EtOAc (20 mL) y se añadieron trietilamina (0,80 g, 0,8 mmol) y Pd al 5% sobre carbono (0,10 g). Se sometió la mezcla resultante a una atmósfera de hidrógeno (presión inicial = 3,45 bares (50 psi)) en un agitador Parr durante 30 minutos. Se filtró la mezcla, se lavó con HCl 0,1 N (20 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido casi blanco (0,14 g), p.f. = 122-129 °C.

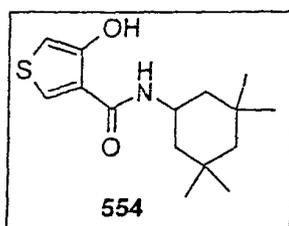
PROCEDIMIENTO C DE COPULACIÓN: PREPARACIÓN DE *N*-(4-CICLOHEXILFENIL)-3-HIDROXIPIRIDIN-2-CARBOXAMIDA (ejemplo de referencia).



A una solución agitada de ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico (obtenido a partir de 16 por hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C tal como se ha descrito anteriormente) (0,42 g, 3 mmol) y 4-ciclohexilánilina (0,35 g, 2 mmol) en DMF seca (5 mL) se añadieron sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (0,48 g), EDCI (0,65 g) y *N*-metilmorfolina (1,41 g). Se añadió una cantidad adicional de DMF (5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla en agua (200 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (100 mL) y solución saturada de NaCl (50 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El aceite crudo que solidificó al dejarlo en reposo fue cromatografiado sobre gel de sílice (éter de petróleo-EtOAc 4:1) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g) en forma de un sólido de color tostado, p.f. 91-93 °C.

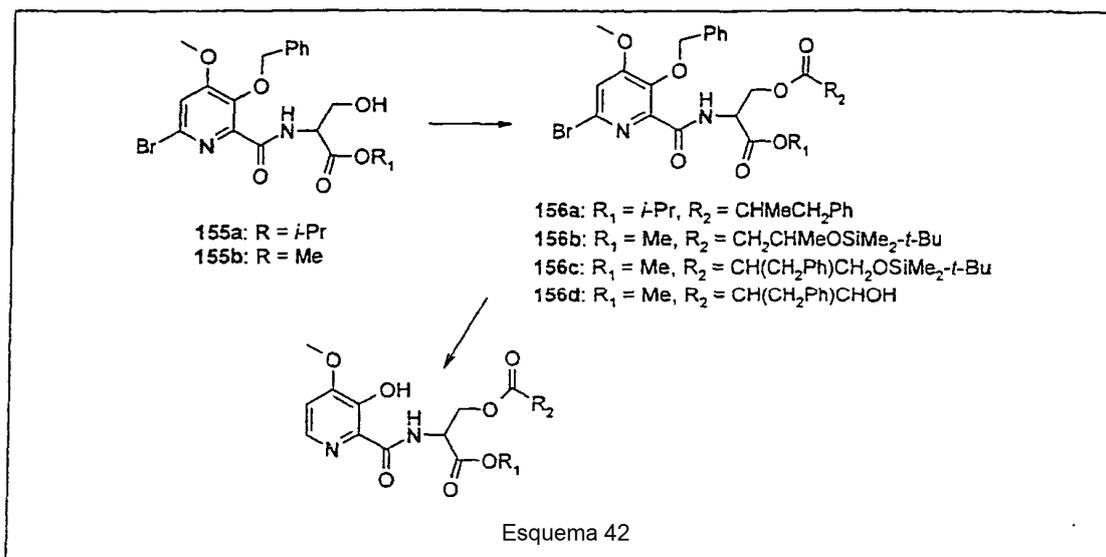
MODIFICACIÓN DE AMIDAS HETEROCÍCLICAS AROMÁTICAS A OTRAS AMIDAS AROMÁTICAS HETEROCÍCLICAS.

PREPARACIÓN DE 4-HIDROXITIOFEN-*N*-(3,3,5,5-TETRAMETILCICLOHEXIL)-3-CARBOXAMIDA (554) (ejemplo de referencia).



Se copularon entre sí ácido 4-metoxitiofencarboxílico y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilamina siguiendo el procedimiento general C de copulación descrito anteriormente, para proporcionar 4-metoxitiofen-*N*-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-3-carboxamida.

Se agitó en un baño de hielo seco-acetona durante 5 minutos una solución de 500 mg de esta metoxitiofenamida en 15 mL de cloroformo bajo un tubo de desecación. Se añadió gota a gota a esta solución, en el transcurso de 15 minutos, una solución de 940 mg de tribromuro de boro (2 equivalentes) en 10 mL de cloroformo. Se continuó la agitación mientras que se calentaba a la temperatura ambiente la mezcla de reacción, y luego durante una noche. Después se dispuso la mezcla de reacción en un baño de agua fría, y se añadieron gota a gota 15 mL de agua. Tras agitar durante 15 minutos, se diluyó la mezcla con 50 mL de CH_2Cl_2 y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase acuosa con 50 mL de CH_2Cl_2 . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 25 mL de agua y solución saturada de sal y se secaron. Se filtró el extracto y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice utilizando CH_2Cl_2 -EtOAc al 5% como eluyente, para proporcionar 310 mg del compuesto del título en forma de cristales de color tostado, p.f. 170-174 °C. Se recrystalizó una muestra en éter de petróleo-EtOAc para proporcionar agujas de color tostado, p.f. 171-173 °C.



PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS COPULADOS 156 a-d (ejemplo de referencia).

Se prepararon estos intermedios como se representa en el Esquema 42.

5 A una solución agitada del hidrocloreto de éster isopropílico de (\pm)-serina (2,75 g) y trietilamina (3,55 g) en CH₂Cl₂ (75 mL) se añadió, en el transcurso de cinco minutos, una solución de cloruro de 3-benciloxi-6-bromo-4-metoxipiridin-2-carbonilo (3) (5,32 g) en CH₂Cl₂ (15 mL). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se vertió en HCl 1 N (75 mL). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (25 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar una goma amarilla (6,7 g). Este material pudo ser
10 procedido similar partiendo del hidrocloreto de éster metílico de (\pm)-serina proporcionó el éster metílico intermedio 155b.

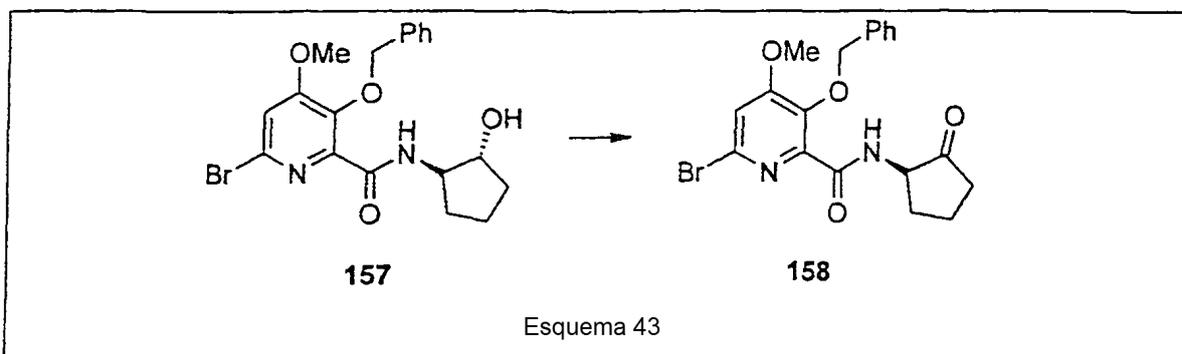
15 A una solución agitada de 155a (1,17 g), trietilamina (0,31 g) y DMAP (0,06 g) en CH₂Cl₂ (25 mL) se añadió, en una sola porción, cloruro de α -metilhidrocinnamóilo (0,46 g). Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas a temperatura ambiente y después se vertió en HCl 2 N (15 mL). Se separó la fase orgánica, se lavó con NaOH 1 N (15 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar 156a en forma de un aceite amarillo (1,45 g). La NMR (CDCl₃) era consistente con que este aceite era una mezcla 1:1 de diastereómeros.

20 Se añadió rápidamente una solución de cloruro de 3-(*t*-butildimetilsililoxi)butirilo (3,55 g) (preparado a partir del correspondiente éster *t*-butildimetilsilílico por el método de A. Wissner y C.V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3972), en CH₂Cl₂ (10 mL), a una solución fría (0 °C) y agitada de 155b (6,6 g) y DMAP (0,18 g) en piridina seca (25 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante tres horas. Tras dilución con éter (200 mL) se extrajo la mezcla con agua (2 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno (25 mL) al residuo y se evaporó de nuevo el disolvente. Se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexano/acetona 7:3) el residuo oleoso de color amarillo para proporcionar 156b como una mezcla de diastereómeros.

25 A una solución agitada de ácido 2-bencil-3-(*t*-butildimetilsililoxi)propiónico (7,36 g) (N.P. Peet, N.L. Lentz, M.W. Dudley, A.M.L. Ogden, D.E. McCarty y M.M. Racke, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 4015) en DMF (20 mL) se añadió de una sola vez cloruro de *t*-butildimetilsililo (4,52 g) y después imidazol (4,1 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con agua (300 mL) y después se extrajo con pentano (3 x 100 mL). Se lavó con agua la fase de pentano, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar un
30 aceite incoloro (9,5 g). La NMR (CDCl₃) era consistente con que éste fuera una mezcla de diastereómeros. Se convirtió este éster (4,1 g) en el cloruro de ácido correspondiente por el método de N.P. Peete, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3972. Se condensó este cloruro de ácido con 155b (4,4 g) como se ha descrito más arriba para proporcionar, después de cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona 4:1) el deseado 156c en forma de una mezcla de diastereómeros.

35 A una solución agitada de 156c (4,5 g) en metanol (35 mL) se añadió HCl conc. (1,5 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con agua (200 mL) y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Se secó (MgSO₄) la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona 7: 3) para proporcionar 156d como una goma de color amarillo pálido (2,8 g). La NMR (CDCl₃) mostró que era una mezcla de diastereómeros.

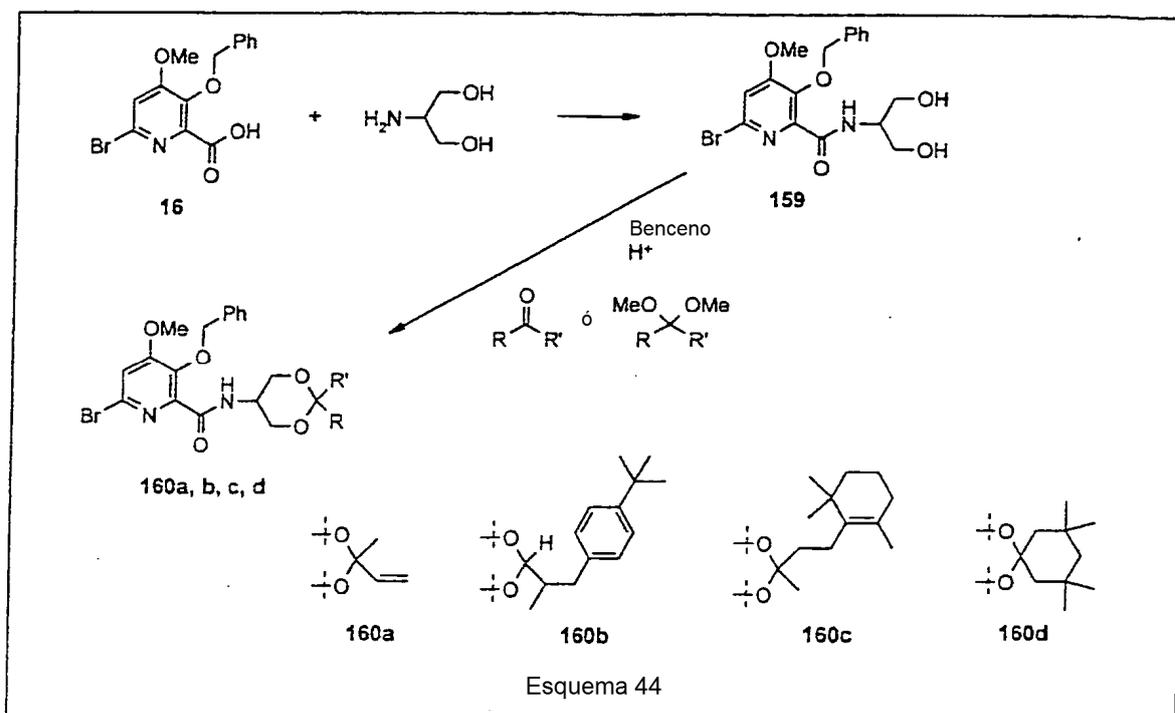
Se convirtieron 156a-d en las amidas aromáticas heterocíclicas desprotegidas correspondientes por hidrogenación en presencia de Pd/C tal como se ha descrito anteriormente.



PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO 158.

- 5 En el Esquema 43 se muestra la síntesis de este intermedio. Se preparó la amida 157 a partir de hidrobromuro de (+)-*trans*-1-hidroxi-2-aminociclopentano (7,09 g, 38,9 mmol) y cloruro de 3-benciloxi-6-bromo-4-metoxipiridin-2-carbonilo (3). (13,8 g, 38,9 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL), siguiendo el procedimiento general B de copulación, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida empleando hexanos-EtOAc 1:1 como eluyente. Esto proporcionó 157 (13,4 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 56-57 °C.
- 10 Se añadió lentamente dimetilsulfóxido (7,4 mL, 104,1 mmol) a una solución, a -78 °C, de cloruro de oxalilo (4,54 mL, 52,08 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), seguido de una solución de la amida 157 (10,46 g, 24,8 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL). Transcurridos 30 minutos, se añadió Et₃N y se calentó lentamente la solución a la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NH₄Cl saturado (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna, empleando EtOAc-hexano 1:1 como eluyente, para proporcionar la cetona 158 (9,64 g, 94%), pura por GC/MS y ¹H-NMR.

Tanto 157 como 158 fueron convertidos en las correspondientes amidas aromáticas heterocíclicas desprotegidas por hidrogenación en presencia de Pd/C tal como se ha descrito anteriormente.



20 PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS 160a-d.

Se prepararon estos intermedios tal como se representa en el Esquema 44. La copulación de serinol con ácido

3-benciloxi-6-bromo-4-metoxipicolínico (16) siguiendo el procedimiento general C de copulación, proporcionó el 1,3-diol 159 en forma de un aceite incoloro, puro según los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR.

5 Se condensó 1,3-diol 159 (1 mmol) con el compuesto carbonílico apropiado (2 mmol) o el correspondiente dimetilacetal (2 mmol) mediante reflujo en benceno (20 mL/mmol) en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico (0,1 mmol) en un montaje de Dean-Stark.

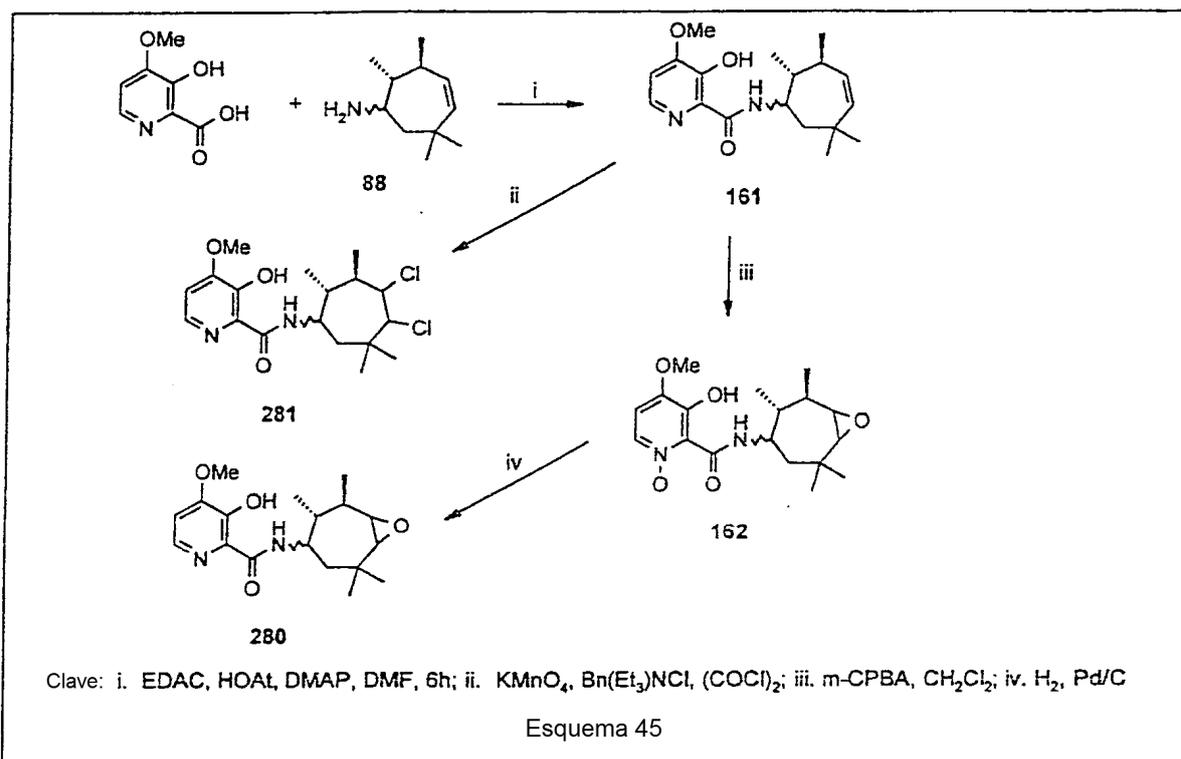
Así, la condensación de 159 y 1,3,3-trimetoxipropano proporcionó el acetal 160a como una mezcla 2:1 de diastereómeros *syn* y *anti*. El espectro de masas (ES) indicaba $[M^+]$ a (*m/e*) 495 y 497. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con la estructura 160a.

10 La condensación de 159 y 2-metil-3-(4-*terc*-butil)fenilpropanona proporcionó el acetal 160b como una mezcla 3:1 de diastereómeros *syn* y *anti*. El espectro de masas (ES) indicaba $[M^+]$ a (*m/e*) 597. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con la estructura 160b.

La condensación de 159 y dihidro- β -ionona proporcionó el acetal 160c como una mezcla 2:1 de diastereómeros *syn* y *anti*. El espectro de masas (EI) indicaba $[M^+]$ a (*m/e*) 587. Los espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR eran consistentes con la estructura 160c.

15 La condensación de 159 y 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona proporcionó el acetal 160d, consistente según espectros de ^1H - y ^{13}C -NMR e IR.

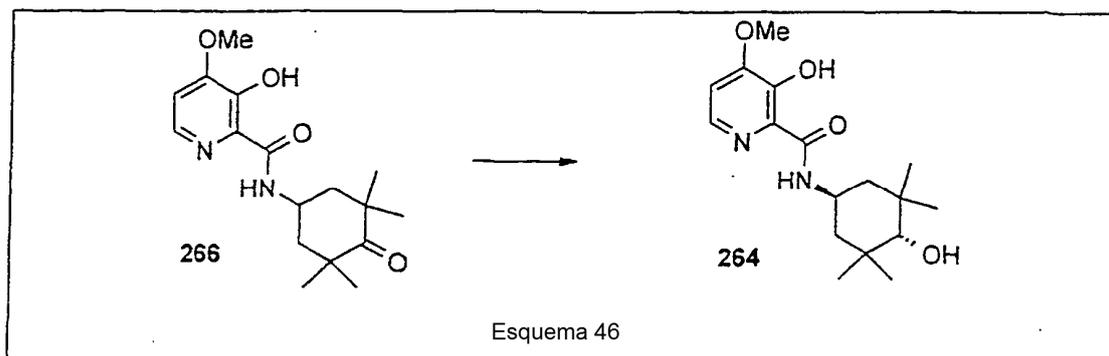
Los compuestos intermedios 160a-d fueron convertidos a las correspondientes amidas heterocíclicas aromáticas desprotegidas por hidrogenación en presencia de Pd/C tal como se ha descrito anteriormente.



20 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS 280 Y 281.

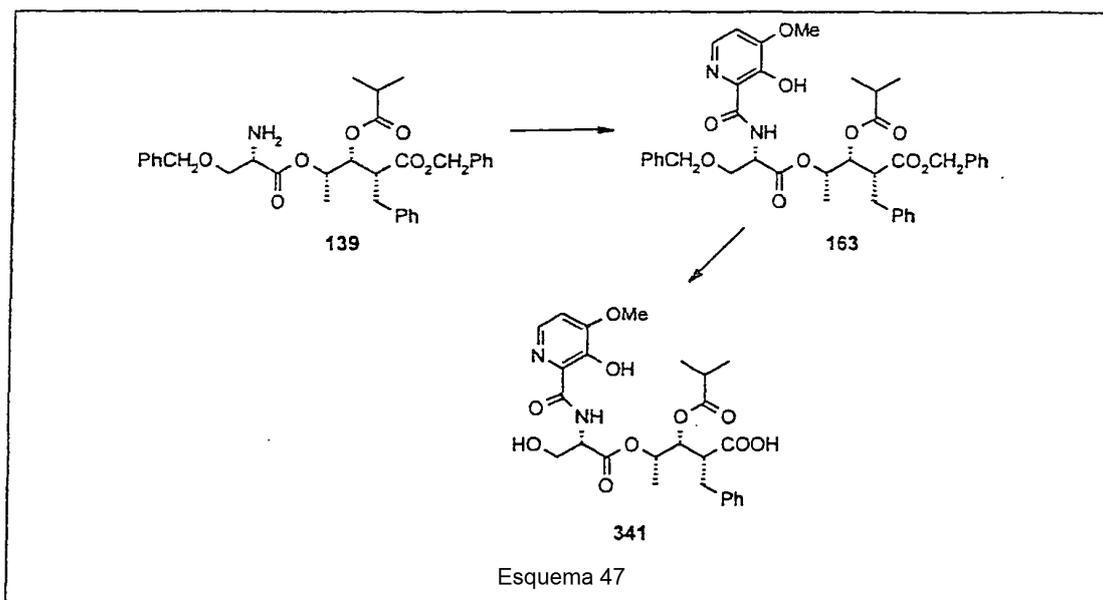
El Esquema 45 describe la preparación de estos compuestos. Así, se copuló primeramente 2,3,6-tetrametil-2-cicloheptenilamina a ácido 2-hidroxi-3-metoxi-2-picolínico utilizando el procedimiento estándar C de copulación, para proporcionar el intermediario 161. La cloración del compuesto 161 según el procedimiento de *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1831-1834, proporcionó el dicloroderivado 281. La oxidación estándar de 161 con *m*-CPBA en CH_2Cl_2 condujo al análogo epoxi 162 que contenía *N*-óxido, el cual, tras tratamiento con H_2 (3,1 bares (45 psi)) y Pd/C al 10% en condiciones estándar de hidrogenación catalítica formaron el compuesto 280.

25



PREPARACIÓN DE *trans*-4-HIDROXI-3,3,5,5-TETRAMETILPICOLINAMIDA (264).

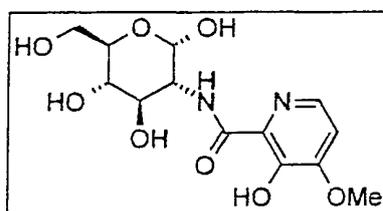
5 Se preparó este compuesto como se muestra en el Esquema 46. A una solución agitada de ceto-picolinamida 266 (56 mg, 0,18 mmol) en 2 mL de metanol se añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,53 mmol). Se agitó la reacción durante 5 horas y se evaporó el metanol. Se diluyó el material bruto con 5 mL de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (1 x 5 mL) y salmuera (1 x 5 mL). Se secó la solución sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Los análisis de NMR y GC eran consistentes con el compuesto del título 264 con estereoquímica *trans* y 95% de pureza.



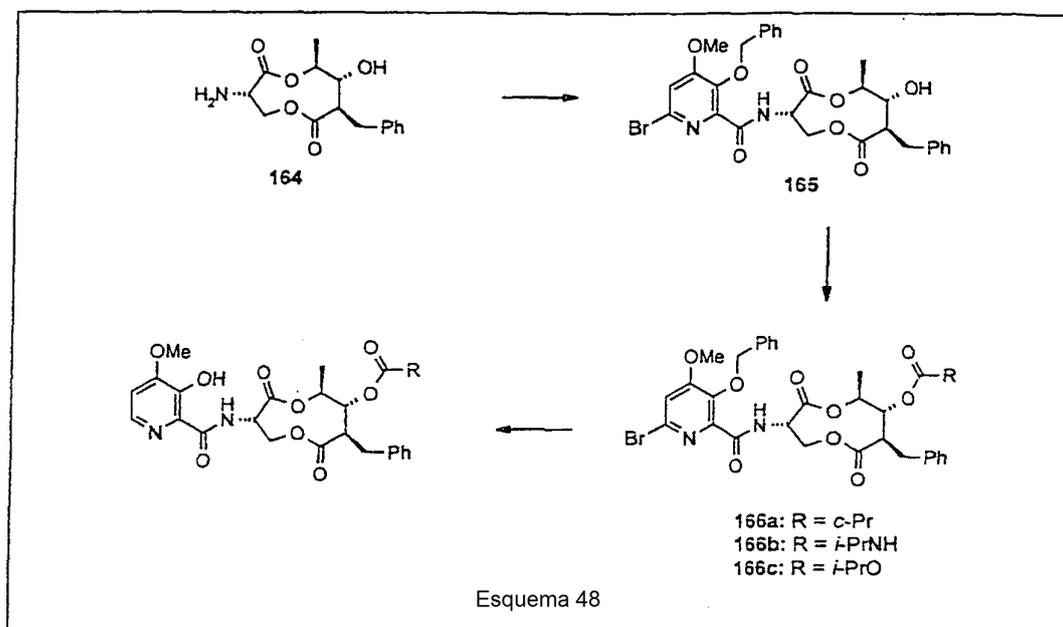
10 PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 341 (ejemplo de referencia).

15 En el Esquema 47 se representa la preparación de este compuesto. Se disolvió el precursor de éster bencílico 139 (Esquema 38) (33 mg, 0,046 mmol) en 10 mL de EtOAc y se añadieron 110 mg de catalizador de Pearlman. Se agitó la mezcla en un aparato Parr bajo 3,45 bares (50 psi) de presión de hidrógeno durante 12 horas. Después se filtró la solución y se concentró. Luego se disolvió el residuo en una cantidad mínima de éter y se añadió éter de petróleo hasta que se formó un precipitado. Se recogió por filtración el sólido y se secó para proporcionar el compuesto del título 341.

PREPARACIÓN DE *N*-(3-HIDROXI-4-METOXI-2-PIRIDILCARBONIL)-2-AMINO-2-DESOXI- α -D-GLUCOPIRANOSA (334).



- 5 Se copularon entre sí 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-amino-2-desoxi-*alpha*-D-glucopiranososa (151) y ácido 3-hidroxi-4-metoxipicolínico empleando el procedimiento estándar C de copulación. A una solución de la picolinamida resultante (0,19 g, 0,38 mmol) en 6 mL de metanol se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,92 mmol, 40 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se neutralizó la solución mediante la adición de resina ácida DOWEX® 5 x 8-100 (0,5 g). Se filtró la mezcla y se concentró para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 88%).



PREPARACIÓN GENERAL DE ESTER EXOCÍCLICO 166a, CARBAMATO 166b Y CARBONATO 166c (ejemplo de referencia).

- 10 Se prepararon estos compuestos generalmente tal como se representa en el Esquema 48, comenzando con la amina 164, preparada según los procedimientos de M. Shimano, et al., Tetrahedron, 1998, 54, 12745. Se copuló esta amina con ácido 3-benciloxi-6-bromo-4-metoxipicolínico 16 siguiendo el procedimiento estándar C de copulación descrito anteriormente, y después se hizo reaccionar el intermedio 165 resultante con el cloruro de ácido carboxílico, isocianato de alquilo o cloroformiato de alquilo apropiado, en presencia de una base, para proporcionar respectivamente el éster protegido 166a, carbamato 166b o carbonato 165c deseado. La desprotección de estos compuestos siguiendo los procedimientos descritos anteriormente mediante el empleo de H₂ en presencia de Pd/C proporcionó el éster, carbamato o carbonato deseado. Se utilizaron los pasos anteriores para preparar otros ésteres, carbamatos y carbonatos análogos.

PREPARACIÓN DE 166a (ejemplo de referencia).

- 20 A una solución agitada de 165 (180 mg, 0,29 mmol) en piridina (10 mL) se añadió lentamente cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,45 mL, 5 mmol) en el transcurso de 5 minutos. Se dejó la mezcla en agitación bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla resultante en HCl 1 N (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (25 mL) y después NaCl saturado (25 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite de color naranja. Se cromatografió el aceite bruto sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 30% a 50% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título 166a (100 mg) en forma de un aceite claro.

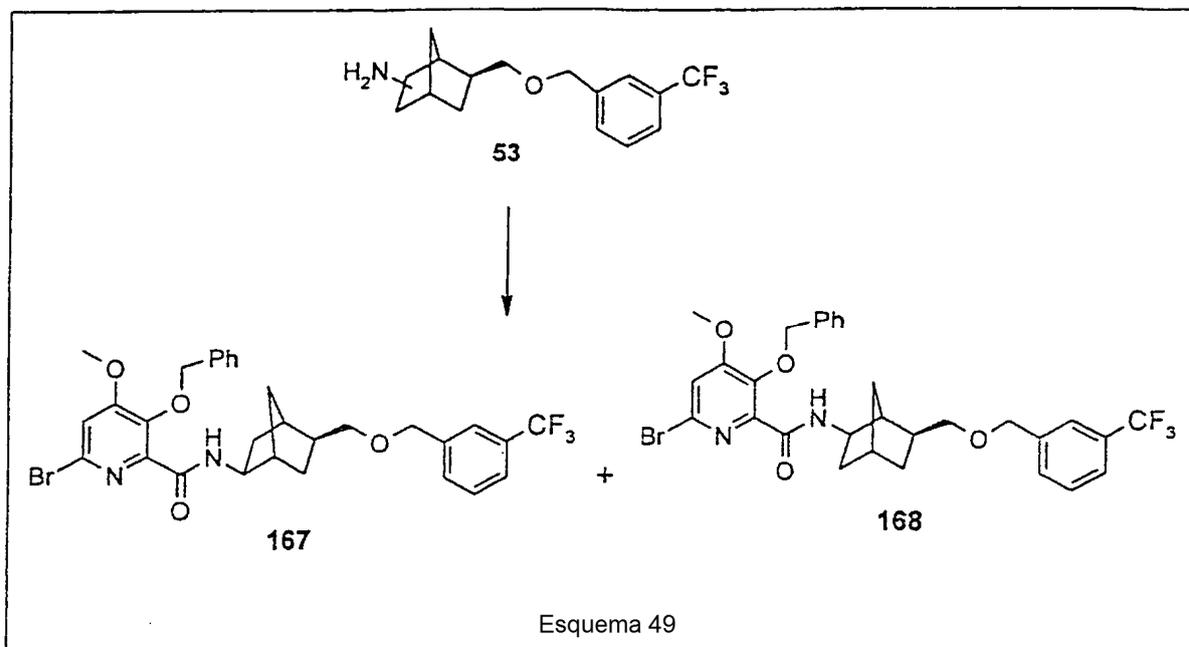
PREPARACIÓN DE 166b (ejemplo de referencia).

- 30 A una solución agitada de 165 (200 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió trietilamina (2 gotas), DMAP (1 mg) e isocianato de isopropilo (0,2 mL, 2 mmol). Se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 N (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua y después NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar una espuma de color rosa. Se cromatografió la espuma bruta sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 30% a 50% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título 166b (90 mg) en forma de un sólido blanco.

- 35 PREPARACIÓN DE 166c (ejemplo de referencia).

Se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución agitada de 165 (180 mg, 0,29

- 5 mmol) en piridina (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL). Se añadió lentamente cloroformato de isopropilo (1 M en tolueno, 5 mL) a la mezcla enfriada, en el transcurso de 1 minuto. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se repartió la mezcla de reacción entre HCl 1 N (25 mL) y EtOAc (75 mL). Se lavó la fase orgánica con agua y después NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para proporcionar un aceite claro. Se cromatografió el aceite bruto sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 30% a 50% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título 166c (80 mg) en forma de un aceite claro.



PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS 167 Y 168.

- 10 Se copuló la mezcla diastereomérica de aminas 53 obtenida como se ha descrito anteriormente (Esquema 9) con cloruro de ácido 3 a través del procedimiento general A de copulación descrito anteriormente (Esquema 49), para proporcionar una mezcla de diastereómeros 167 y 168. Estos se separaron mediante cuidadosa cromatografía en gel de sílice (hexano/acetona 85:15) para proporcionar 167 y 168 puros, cada uno con un rendimiento de aproximadamente 35%. Se desprotegeron éstos con H₂ en presencia de Pd/C tal como se ha descrito anteriormente.
- 15 La Tabla I ilustra compuestos adicionales de Fórmula I preparados a partir de materiales de partida apropiados, por medio de los procedimientos arriba descritos.

UTILIDAD FUNGICIDA

- 20 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención controlan hongos, en particularmente fitopatógenos y hongos que pudren la madera. Cuando se emplean en el tratamiento de enfermedades fúngicas de plantas, los compuestos se aplican a las plantas en una cantidad que inhibe la enfermedad y es fitológicamente aceptable. La aplicación se puede realizar antes y/o después de la infección con hongos en las plantas. También se puede realizar la aplicación a través del tratamiento de semillas de las plantas, el suelo donde crecen las plantas, campos de anegación para plántulas, o agua para perfusión. Otra aplicación puede realizarse a través de tratamiento de la madera para controlar la destrucción de la madera y/o productos de madera.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad que inhibe la enfermedad y fitológicamente aceptable" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que mata o inhibe el fitopatógeno e impide, erradica o detiene la enfermedad vegetal para la que se desea el control, pero es no significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad se situará generalmente de aproximadamente 1 a 1.000 ppm, siendo preferidas de 10 a 500 ppm. La concentración exacta de compuesto requerida varía con la enfermedad fúngica a controlar, el tipo de formulación empleado, el método de aplicación, la especie vegetal particular, las condiciones climáticas y otros factores. Una tasa de aplicación adecuada se sitúa típicamente en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 gramos por hectárea (g/ha).

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para proteger de la infestación por hongos el grano almacenado y otros locus que no sean la planta.

- 35 Los siguientes experimentos se realizaron en el laboratorio para determinar la eficacia fungicida de los compuestos

de la invención.

Evaluación biológica de inhibición de crecimiento fúngico *in vitro*.

Condiciones de cultivo: Se preparan suspensiones de conidios fúngicos o fragmentos de micelio en caldo estéril de dextrosa de patata (Difco) para *Magnaporthe grisea* (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR), *Rhizoctonia solani* (RHIZSO), *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici* - SEPTTR), *Stagonospora nodorum* (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO), *Ustilago maydis* (USTIMA), y en caldo de semillas de centeno para *Phytophthora infestans* (PHYTIN). Se pipetea las suspensiones a placas estériles de microtitulación de 96 pocillos que contienen muestras de los fungicidas experimentales disueltos en dimetilsulfóxido. La concentración del fungicida varía de 0,001 a 100 ppm, y la concentración final de disolvente no supera 1% del medio. Se dejan crecer los hongos durante diversos intervalos de tiempo a temperaturas de 24 a 30 °C hasta que los pocillos se vuelven turbios por el crecimiento de los hongos en pocillos testigo que contienen solamente el disolvente. En ese momento se determina la inhibición del crecimiento mediante inspección visual de cada pocillo y se determina la inhibición porcentual de crecimiento en comparación con los testigos tratados con disolvente.

En la Tabla II, un "+" indica que el material de prueba produjo al menos 80% de inhibición del crecimiento y un "-" indica inhibición del crecimiento del patógeno indicado inferior a 80% cuando se incorpora en el medio de crecimiento a una concentración de 25 ppm. Un espacio en blanco indica no ensayado.

Evaluación biológica de control de infección fúngica *in vivo* de planta entera.

La formulación del compuesto se realizó disolviendo materiales técnicos en acetona, realizándose después diluciones en serie en acetona para obtener las concentraciones deseadas. Los volúmenes finales de tratamiento se obtuvieron mediante la adición de 9 volúmenes de Tween-20 acuoso al 0,05% o Triton X-100 al 0,01%, dependiendo del patógeno.

Mildiú lanoso de la uva (*Plasmopara viticola* - PLASVI) (Protector 24 horas): Se cultivaron vides (cultivar Carignane) a partir de semillas en un sustrato para cultivo en maceta sin tierra, a base de turba ("Metromix"), hasta que las plántulas tuvieron 10-20 cm de altura. Después se rociaron hasta el escurrimiento estas plantas con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Transcurridas 24 horas se inocularon las plantas de ensayo por aspersión con una suspensión acuosa de esporangios de *Plasmopara viticola*, y se mantuvieron en una cámara de rocío durante una noche. Luego se transfirieron las plantas al invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas testigo no tratadas.

Tizón tardío del tomate (*Phytophthora infestans* - PHYTHIN) (Protector 24 horas): Se cultivaron tomates (cultivar Rutgers) a partir de semillas en un sustrato para cultivo en maceta sin tierra, a base de turba ("Metromix"), hasta que las plántulas tuvieron 10-20 cm de altura. Después se rociaron hasta el escurrimiento estas plantas con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Transcurridas 24 horas se inocularon las plantas de ensayo por aspersión con una suspensión acuosa de esporangios de *Phytophthora infestans*, y se mantuvieron en una cámara de rocío durante una noche. Luego se transfirieron las plantas al invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas testigo no tratadas.

Roya parda del trigo (*Puccinia recondita* - PUCCRT) (Protector 24 horas): Se cultivó trigo (cultivar Yuma) en un sustrato para cultivo en maceta sin tierra, a base de turba ("Metromix"), hasta que las plántulas tuvieron 10-20 cm de altura. Después se rociaron hasta el escurrimiento estas plantas con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Transcurridas 24 horas se inocularon las plantas de ensayo por aspersión con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita*, y se mantuvieron en una cámara de rocío durante una noche. Luego se transfirieron las plantas al invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas testigo no tratadas.

Mildiú pulverulento del trigo (*Erysiphe graminis* - ERYSGT) (Protector 24 horas): Se cultivó trigo (cultivar Monon) en un sustrato para cultivo en maceta sin tierra, a base de turba ("Metromix"), hasta que las plántulas tuvieron 10-20 cm de altura. Después se rociaron hasta el escurrimiento estas plantas con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Transcurridas 24 horas se inocularon las plantas de ensayo por espolvoreamiento con conidios procedentes de plantas de trigo infectadas con mildiú pulverulento. Luego se transfirieron las plantas al invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas testigo no tratadas.

Mancha de la hoja del trigo (*Septoria tritici* - SEPTTR) (Protector 24 horas): Se cultivó trigo (cultivar Yuma) en un sustrato para cultivo en maceta sin tierra, a base de turba ("Metromix"), hasta que las plántulas tuvieron 10-20 cm de altura. Después se rociaron hasta el escurrimiento estas plantas con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Transcurridas 24 horas se inocularon las plantas de ensayo por aspersión con una suspensión acuosa de esporas de *Septoria tritici*, y se mantuvieron en una cámara de rocío durante una noche. Luego se transfirieron las plantas al invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas testigo no tratadas.

Mancha de la gluma del trigo (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO) (Protector 24 horas): Se cultivó trigo (cultivar Yuma) en un sustrato para cultivo en maceta sin tierra, a base de turba ("Metromix"), hasta que las plántulas tuvieron 10-20 cm de altura. Después se rociaron hasta el escurrimiento estas plantas con el compuesto de prueba a una tasa de 100 ppm. Transcurridas 24 horas se inocularon las plantas de ensayo por aspersión con una suspensión

acuosa de esporas de *Leptosphaeria nodorum*, y se mantuvieron en una cámara de rocío durante una noche. Luego se transfirieron las plantas al invernadero hasta que se desarrolló la enfermedad en las plantas testigo no tratadas.

5 En la Tabla II, un "++" indica que el material de prueba produjo al menos 75-100% de control de la infección fúngica en comparación con la incidencia de la enfermedad en plantas sin tratar, un "+" indica que el material de prueba produjo 25-74% de control de infección fúngica, y un "-" indica <25% de control de la infección fúngica del patógeno indicado, a una concentración de 100 ppm. Un espacio en blanco indica no ensayado.

Tabla 1

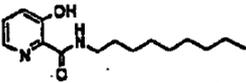
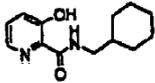
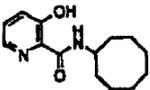
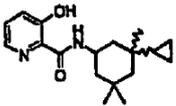
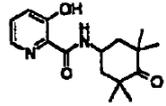
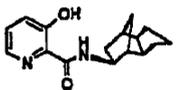
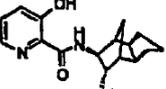
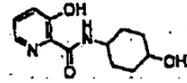
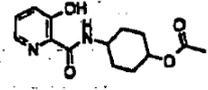
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
201*		Aceite amarillo	264	
202*		Aceite amarillo pálido	234	
203*		Sólido amarillo pálido		63-64
204		Sólido blanco	302	
205		Sólido blanco	290	
206		Sólido blanco oleoso	272	
207		Aceite amarillo	286	
208		Agujas finas incoloras		112-115
209		Cristales incoloros		123-126

Tabla 1

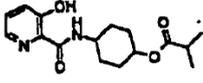
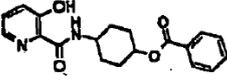
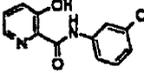
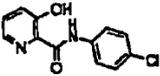
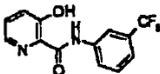
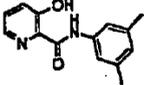
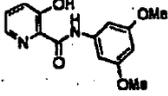
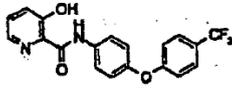
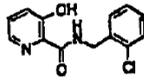
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
210		Cristales incoloros		139-142
211		Cristales incoloros		154-157
* 212		Sólido blanco		131-132
* 213		Sólido de color tostado	248, 250	
* 214		Sólido amarillo	282	
* 215		Sólido blanco-anaranjado	242	
* 216		Sólido casi blanco		127-129
* 217		Sólido de color tostado		131-133
* 218		Sólido casi blanco		97-99

Tabla 1

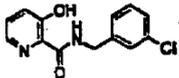
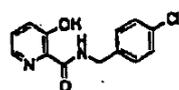
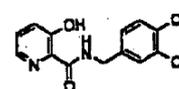
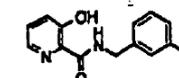
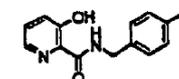
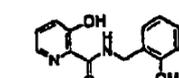
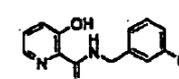
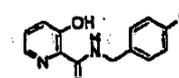
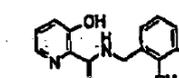
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
219 *		Sólido casi blanco		65-67
220 *		Sólido casi blanco		95-97
221 *		Sólido blanco		100-101
222 *		Aceite amarillo pálido	242	
223 *		Sólido blanco		83-84
224 *		Sólido blanco		75-76
225 *		Sólido blanco		41-43
226 *		Sólido blanco		98-97
227 *		Sólido blanco		78-79

Tabla 1

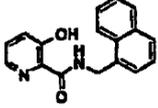
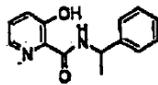
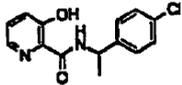
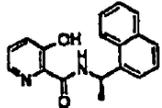
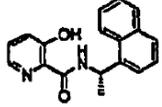
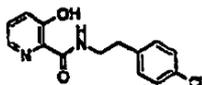
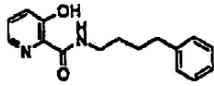
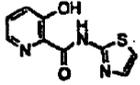
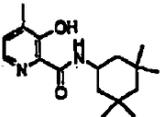
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
228*		Sólido blanco		106-109
229*		Sólido blanco		89-91
230*		Aceite amarillo		
231*		Aceite naranja	292	
232*		Aceite naranja	292	
233*		Sólido casi blanco	276, 278	
234*		Aceite amarillo	270	
235*		Sólido pardo	221	
236		Cristales incoloros		42-45

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
237*		Sólido incoloro		122-134
238*		Agujas incoloras		105-107
239*		Cristales esponjosos casi blancos	254, 256	
240*		Cristales esponjosos amarillos	282	
241*		Sólido de color tostado	304	
242*		Jarabe de color dorado	304	
243*		Polvo pardo	287	
244*		Goma amarilla	436	
245*		Aceite incoloro		

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
246 *		Sólido casi blanco		140-142
247 *		Sólido amarillo pálido	340	
248		Aceite amarillo	M+1 253	
249		Aceite amarillo viscoso	250	
250		Sólido casi blanco		104-108
251		Aceite ámbar		
252		Gel amarillo		
253		Gel claro		
254		Gel amarillo		

Tabla 1

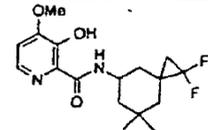
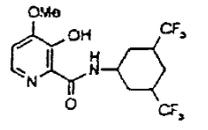
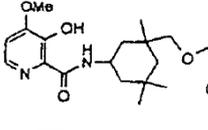
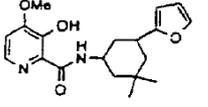
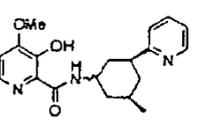
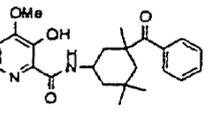
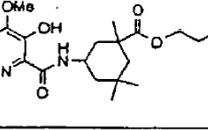
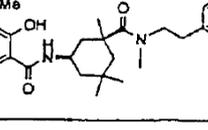
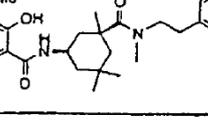
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
255		Polvo blanco	340	
256		Sólido blanco		
257		Aceite	433	
258		Goma	M+1 345	
259		Goma	M+1 341	
260		Sólido blanco	396	147-149
261		Aceite amarillo pálido	M+1 421	
262		Sólido blanco	M+1 454	59-60
263		Espuma casi blanca	M+1 454	

Tabla 1

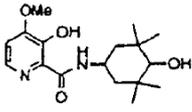
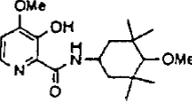
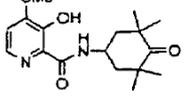
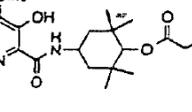
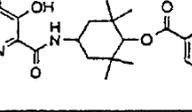
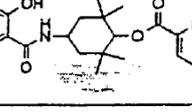
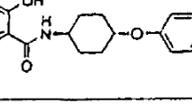
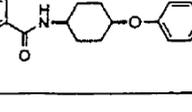
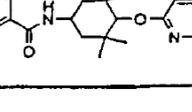
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
264		Sólido blanco	322	
265		Aceite amarillo		
266		Sólido blanco	362	
267		Espuma blanca		
268		Sólido blanco	425	175-200
269		Sólido blanco	461	55-65
270		Sólido casi blanco		168-172 (desc.)
271		Sólido casi blanco		181-183 (desc.)
272		Sólido casi blanco	535	

Tabla 1

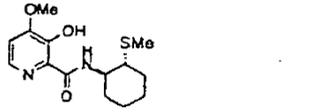
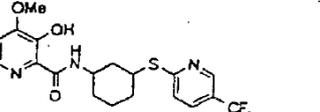
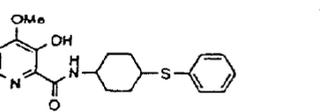
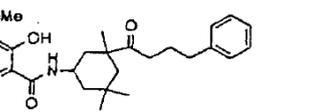
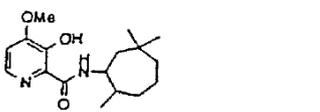
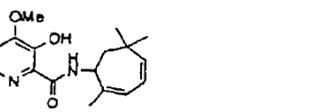
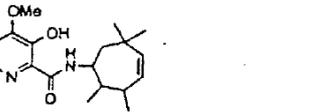
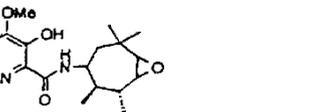
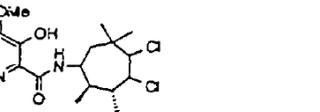
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
273		Sólido blanco	297	113-115
274		Sólido blanco	427	
275		Gel amarillo	358	
276		Gel incoloro	438	
277		Goma	306	
278		Aceite amarillo pálido	302	
279		Goma	318	
280		Espuma blanca	334	
281		Espuma blanca	M-1 388	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
282		Aceite amarillo pálido	278	
283		Aceite claro		
284		Sólido		122-128
285		Sólido de color tostado		174-179
286		Aceite incoloro viscoso	384	
287		Sólido blanco	262	
288		Sólido amarillo pálido	304	
289		Goma amarilla pálida	384	
290		Sólido blanco	310	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
291		Aceite pardo oscuro	316	
292		Sólido amarillo pastoso	344	
293		Sólido blanco		143-160 (desc.)
294		Goma amarilla	450	
295		Goma incolora	450	
296		Goma incolora	450	
297		Goma amarilla	450	
298		Goma amarilla	348	
299		Goma amarilla pálida	439	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
300		Sólido blanco	439	
301		Goma incolora	510	
302		Sólido blanco	304	
303		Sólido espumoso blanco	401	
304		Vidrio pardo	294, 295	
305		Sólido blanco		145-147
306		Sólido blanco	356	150-152
307		Sólido blanco		168-170
308		Vidrio ámbar	356	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
309		Aceite pegajoso	384	
310		Vidrio	252	
311		Sólido blanco	356	156-158
312		Aceite	370	
313		Aceite	370	
314		Goma parda clara	296	
315		Sólido blanco	379	
316		Sólido blanco	M+1 429	
317			428	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
318		Goma	418	
319		Sólido blanco	418	139-140
320		Sólido blanco		108.5-109.5
321		Vidrio amarillo	412	
322		Sólido pegajoso amarillo	400	
323		Sólido pegajoso amarillo	394	
324		Sólido blanco	345	141-143
325		Vidrio	398	
326		Gel claro		

Tabla 1

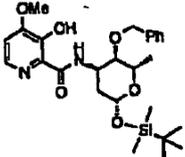
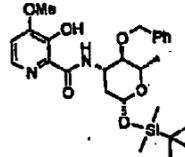
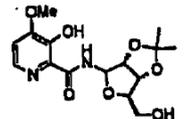
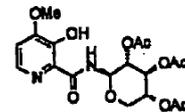
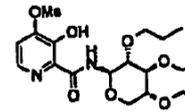
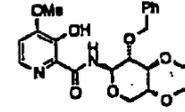
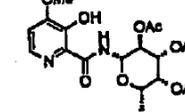
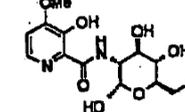
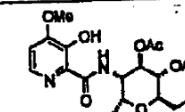
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
327		Gel claro		
328		Sólido casi blanco		
329		Sólido blanco		
330		Sólido blanco		
331		Sólido blanco		
332		Sólido blanco		
333		Sólido blanco		
334		Sólido amarillo		
335		Sólido blanco		

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
336*		Sólido blanco		
337*		Sólido blanco	M+1 423	
338*		Sólido oleoso de color tostado	M+1 437	
339*		Sólido céreo blanco	M+1 513	
340*		Sólido pegajoso	270	
341*		Aceite pardo		
342*		Aceite claro		
343*		Goma amarilla pálida	M+1 403	
344*		Goma amarilla pálida	M+1 403	
345*		Goma ámbar	M+1 417	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
346 *		Aceite amarillo pálido	M+1 419	
347 *		Goma rosada	M+1 427	
348 *		Goma rosada	M+1 469	
349 *		Goma amarilla pálida	M+1 503	
350 *		Goma ámbar	M+1 447	
351 *		Goma amarilla pálida	M+1 445	
352 *		Goma ámbar	454	
353 *		Goma amarilla	518	
354 *		Goma amarilla	M+1 499	

Tabla 1

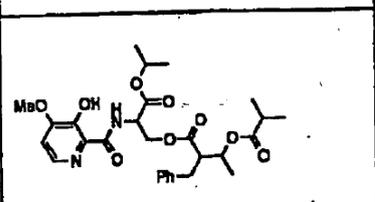
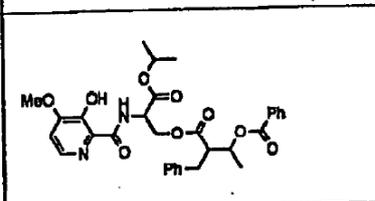
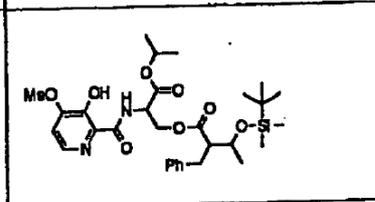
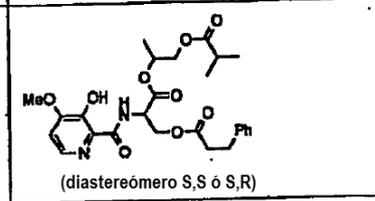
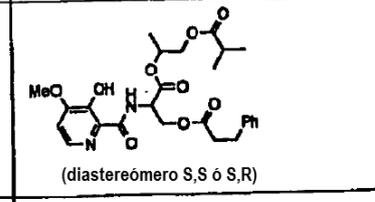
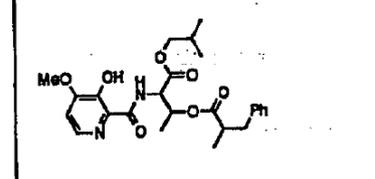
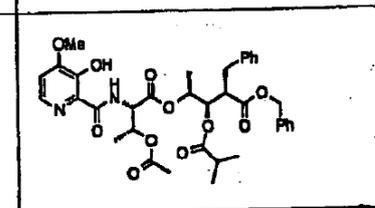
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
355 *		Goma amarilla	M+1 545	
356 *		Goma amarilla pálida	M+1 579	
357 *		Goma amarilla	M+1 589	
358 *	 <p>(diastereómero S,S ó S,R)</p>	Goma amarilla pálida	518	
359 *	 <p>(diastereómero S,S ó S,R)</p>	Goma amarilla pálida	518	
360 *		Goma amarilla	472	
361 *		Aceite amarillo		

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
362 *		Aceite amarillo	M+1 489	
363 *		Aceite amarillo	M+1 486	
364 *		Aceite amarillo	M+1 503	
365 *		Aceite amarillo		
366 *		Aceite amarillo		
367 *		Aceite amarillo		
368 *		Aceite amarillo	M+1 435	
369 *		Aceite amarillo		
370 *		Aceite amarillo	M+1 387	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
371 *		Aceite amarillo	M+1 373	
372 *		Aceite amarillo		
373 *		Aceite amarillo		
374 *		Aceite amarillo	M+1 423	
375 *		Sólido blanco	400	
376 *		Sólido amarillo pálido	473	190-192
377 *		Sólido blanco	M+1 379	234-235
378 *		Sólido	338	
379 *		Sólido amarillo pálido	439	118-121
380 *		Sólido blanco	408	107-108

Tabla 1

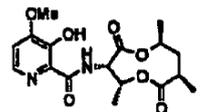
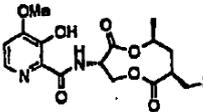
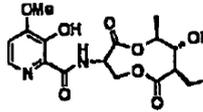
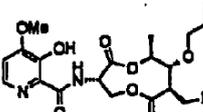
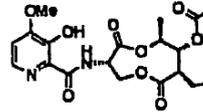
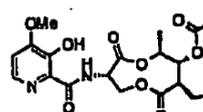
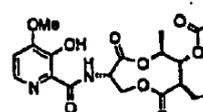
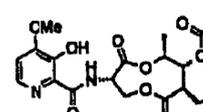
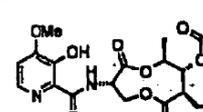
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
381 *		Sólido blanco		
382 *		Sólido blanco		
383 *		Sólido blanco	444	
384 *		Sólido blanco		172-174
385 *		Sólido marfil		184-196
386 *		Aceite claro	512	
387 *		Espuma casi blanca	512	
388 *		Sólido blanco		212-214
389 *		Espuma casi blanca		

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
390 *		Sólido amarillo		
391 *		Espuma de color tostado	540	
392 *		Aceite claro		
393 *		Vidrio amarillo		
394 *		Sólido amarillo pálido		181-185
395 *		Sólido amarillo	562	
396 *		Espuma blanca	M+1 595	
397 *		Sólido amarillo		
398 *		Sólido blanco		

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
399 *		Espuma blanca	M+1 530	
400 *		Sólido blanco		
401 *		Sólido gomoso blanco	530	
402 *		Sólido casi blanco		182-184
403 *		Sólido blanco		194-195
404 *		Sólido blanco		126-127
405 *		Sólido amarillo pálido	416	
406 *		Sólido casi blanco	416	
407 *		Sólido casi blanco	431	

Tabla 1

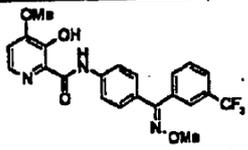
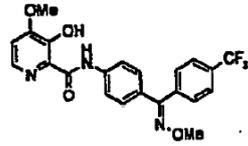
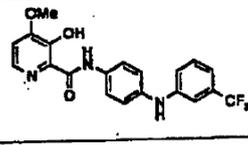
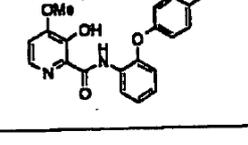
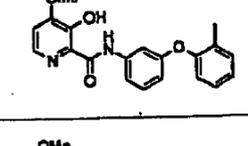
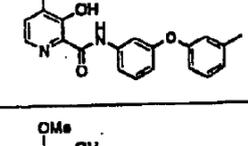
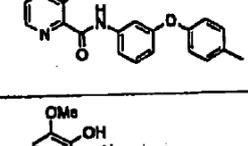
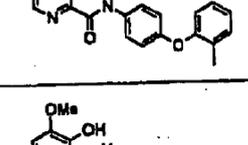
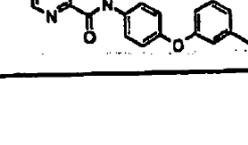
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
408 *		Sólido blanco	M+1 446	
409 *		Sólido blanco	445	
410 *		Sólido amarillo		204-205
411 *		Sólido casi blanco	350	
412 *		Sólido casi blanco	350	
413 *		Sólido casi blanco	350	
414 *		Sólido casi blanco	350	
415 *		Sólido casi blanco	350	
416 *		Sólido casi blanco	350	

Tabla 1

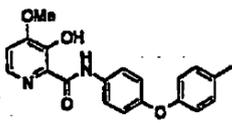
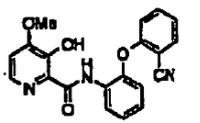
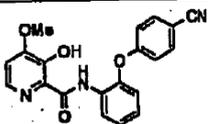
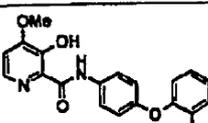
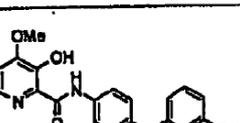
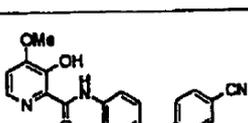
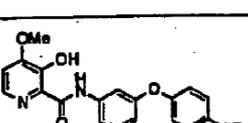
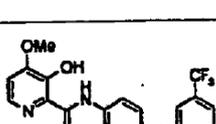
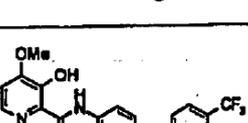
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
417 *		Sólido casi blanco	350	
418 *		Sólido casi blanco	351	
419 *		Sólido casi blanco	361	
420 *		Sólido casi blanco	361	
421 *		Sólido casi blanco	361	
422 *		Sólido casi blanco	361	
423 *		Sólido amarillo pálido		
424 *		Sólido casi blanco	404	
425 *		Sólido casi blanco	404	

Tabla 1

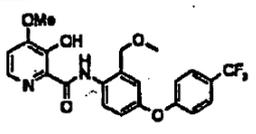
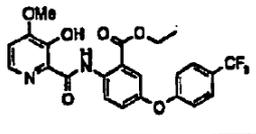
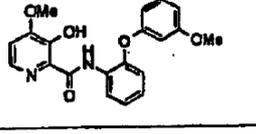
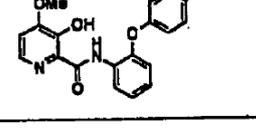
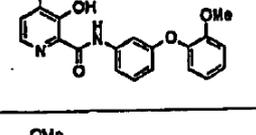
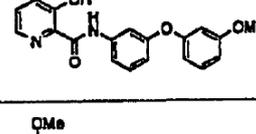
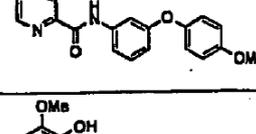
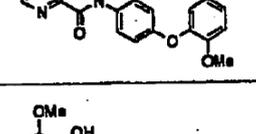
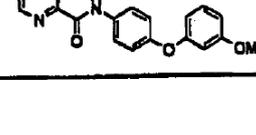
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
426*		Sólido blanco		125-127
427*		Sólido blanco		145-147
428*		Sólido casi blanco	366	
429*		Sólido casi blanco	366	
430*		Sólido casi blanco	366	
431*		Sólido casi blanco	366	
432*		Sólido casi blanco	366	
433*		Sólido casi blanco	366	
434*		Sólido casi blanco	366	

Tabla 1

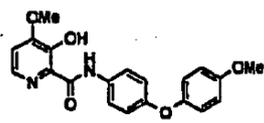
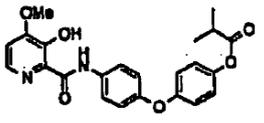
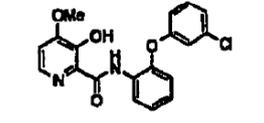
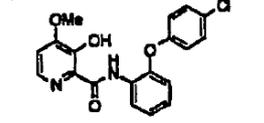
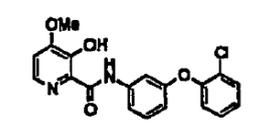
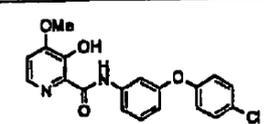
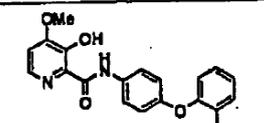
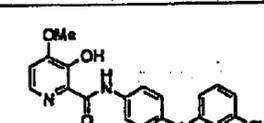
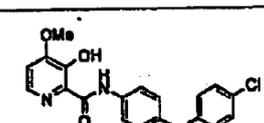
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
435 *		Sólido casi blanco	366	
436 *		Sólido blanco	370, 372	109-110.5
437 *		Sólido casi blanco	370, 372	
438 *		Sólido casi blanco	370, 372	
439 *		Sólido casi blanco	370, 372	
440 *		Sólido casi blanco	370, 372	
441 *		Sólido casi blanco	370, 372	
442 *		Sólido casi blanco	370, 372	
443 *		Sólido casi blanco	370, 372	

Tabla 1

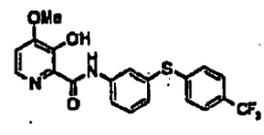
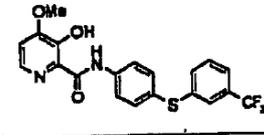
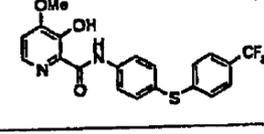
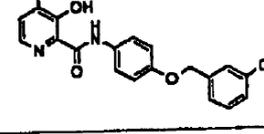
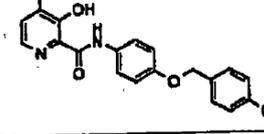
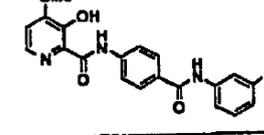
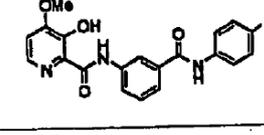
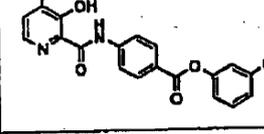
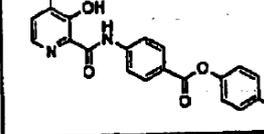
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
444 *		Sólido blanco		133-134
445 *		Sólido amarillo		167-169
446 *		Sólido blanco	420	
447 *		Sólido blanco	418	
448 *		Sólido blanco	418	
449 *		Sólido casi blanco	431	
450 *		Sólido blanco		>260
451 *		Sólido casi blanco	M+1 433	196 (desc.)
452 *		Sólido casi blanco	432	

Tabla 1

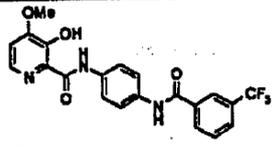
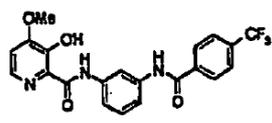
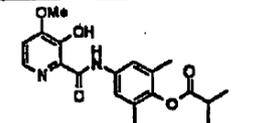
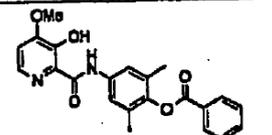
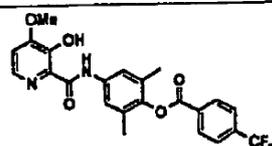
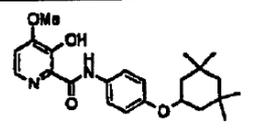
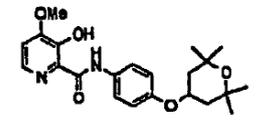
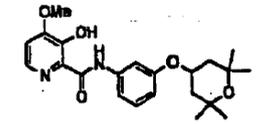
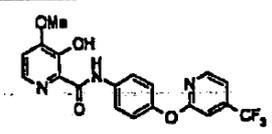
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
453 *		Sólido amarillo		240-242
454 *		Sólido casi blanco		240-242
455 *		Sólido blanco	358	
456 *		Sólido blanco	392	
457 *		Sólido casi blanco	460	
458 *		Sólido casi blanco		141-142
459 *		Sólido casi blanco		161-163
460 *		Sólido blanco		149-153
461 *		Sólido blanco		169-171

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
462 *		Sólido blanco		141-143
463 *		Sólido blanco		140-141.5
464 *		Sólido blanco		179-181
465 *		Sólido blanco		160-162
466 *		Sólido blanco		198-200
467 *		Sólido amarillo pálido		198-201
468 *		Sólido blanco	430	
469 *		Sólido blanco		149-151
470 *		Sólido blanco		173-175

Tabla 1

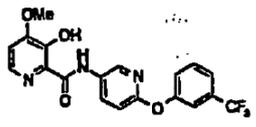
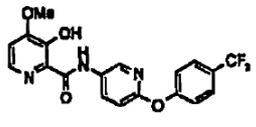
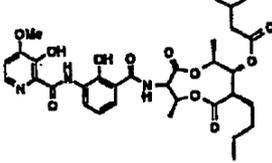
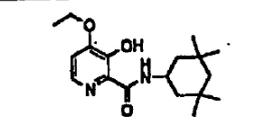
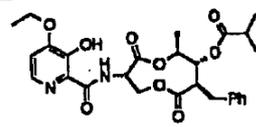
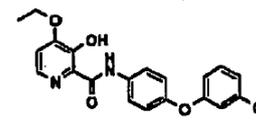
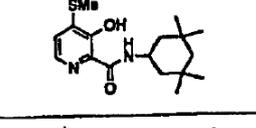
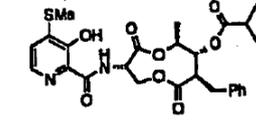
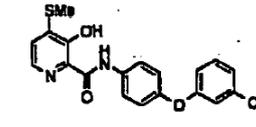
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
471 *		Sólido blanco		193-195
472 *		Sólido blanco	M+1 406	
473 *		Sólido amarillo	812	
474		Cristales incoloros		107-110
475 *		Sólido amarillo		168-172
476 *		Cristales de color tostado		118-121
477		Goma amarilla	322	
478 *		Sólido amarillo claro		184-187
479 *		Sólido amarillo claro		129-132

Tabla 1

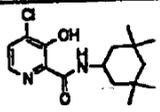
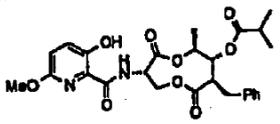
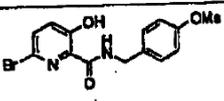
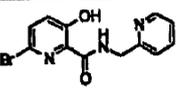
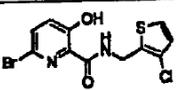
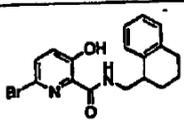
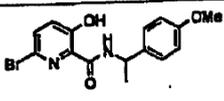
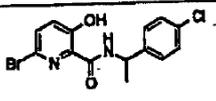
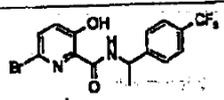
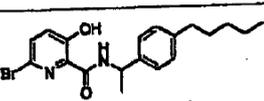
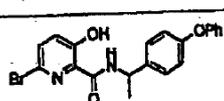
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
480		Sólido de color tostado gomoso	310, 312	
481 *		Vidrio	514	
482 *		Sólido blanco		
483 *		Sólido		124-126
484 *		Sólido blanco		
485 *		Sólido amarillo		140-142
486 *		Sólido casi blanco		111-113
487 *		Sólido blanco		
488 *		Sólido blanco		
489 *		Goma amarilla		
490 *		Aceite amarillo claro	412, 414	

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
491 *		Goma amarilla	396, 398	
492 *		Sólido blanco	452, 454	
493 *		Sólido blanco	452, 454	
494 *		Sólido blanco	452, 454	
495 *		Goma anaranjada	452, 454	
496 *		Sólido blanco	452, 454	
497 *		Sólido blanco anaranjado	452, 454	
498 *		Sólido blanco	452, 454	
499 *		Sólido blanco	452, 454	
500 *		Sólido blanco	409, 411	

Tabla 1

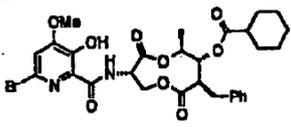
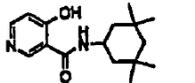
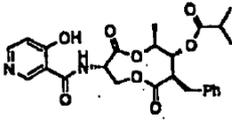
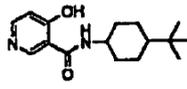
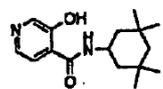
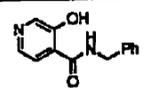
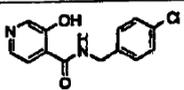
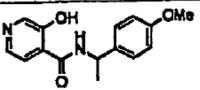
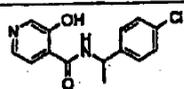
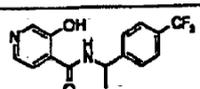
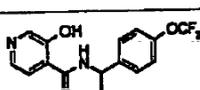
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
501 *		Espuma blanca	M-2 631	
502 *		Sólido casi blanco		232-235 (desc.)
503 *		Sólido blanco		213-215 (desc.)
504 *		Sólido gris		70-78
505 *		Brea oscura		
506 *		Brea oscura		
507 *		Brea oscura		
508 *		Brea oscura	272	
509 *		Brea oscura	276, 278	
510 *		Brea oscura	310	
511 *		Brea oscura	326	

Tabla 1

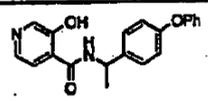
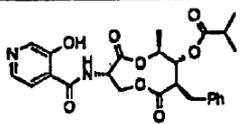
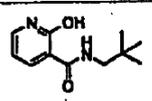
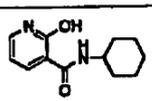
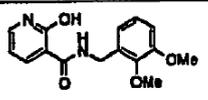
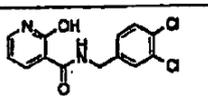
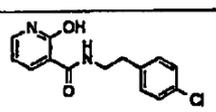
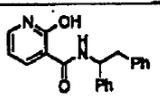
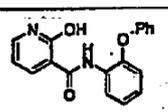
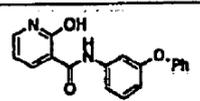
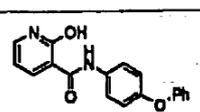
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
512 *		Brea oscura		
513 *		Vidrio de color tostado	485	
514 *		Sólido blanco		180-181
515 *		Sólido de color tostado claro		190-192
516 *		Cristales casi blancos		193-194
517 *		Cristales blancos		229-230
518 *		Sólido blanco		219-221
519 *		Sólido blanco tostado		190-192
520 *		Agujas amarillas claras		234-235
521 *		Cristales de color tostado claro		200-201
522 *		Cristales blancos		223-224

Tabla 1

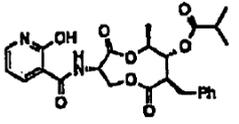
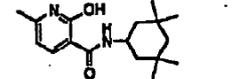
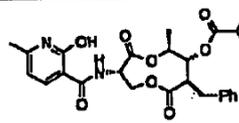
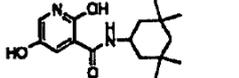
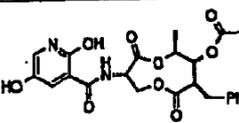
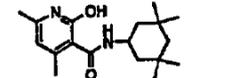
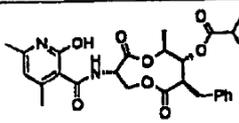
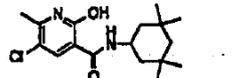
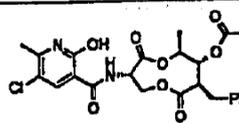
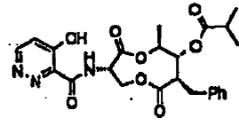
Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
523 *		Sólido blanco		188-190 (desc.)
524 *		Agujas incoloras		307-308
525 *		Cristales incoloros		247-250
526 *		Sólido gris		320-327
527 *		Sólido gris		120-130
528 *		Agujas incoloras		286-288
529 *		Sólido incoloro	512	
530 *		Cristales incoloros		329-331
531 *		Sólido incoloro		103-108
532 *		Sólido blanco		233 (desc.)

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
533 *		Placas amarillas brillantes		248-250 (desc.)
534 *		Sólido amarillo	M-1 484	
535 *		Sólido amarillo		239-243 (desc.)
536 *		Sólido casi blanco		80-83
537 *		Sólido de color tostado		84-86
538 *		Sólido beis		108-110
539 *		Sólido blanco		263-265
540 *		Sólido blanco		195 (desc.)
541 *		Sólido cristalino blanco		>300
542 *		Sólido claro		220 (desc.)

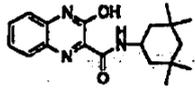
Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
543 *		Sólido de color tostado		283-285
544 *		Vidrio incoloro	M+1 503 M-1 501	
545 *		Sólido incoloro		265-268
546 *		Cristales amarillos		208-213
547 *		Sólido pardo amarillento	M+1 533	
548 *		Sólido amarillo		261-265
549 *		Agujas incoloras		121-125
550 *		Vidrio incoloro	M+1 491	
551 *		Sólido amarillo	380	
552 *		Sólido amarillo		96-102

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
553 *		Sólido vítreo	M+1 492	
554 *		Cristales de color tostado		170-174
555 *		Goma parda	379	
556 *		Sólido blanco		195 (desc.)
557 *		Sólido blanco		205-208
558 *		Sólido blanco		199-205
559 *		Sólido blanco		215-217
560 *		Sólido pardo claro		186-188
561 *		Sólido vítreo pardo		115-117
562 *		Sólido casi blanco		163-165

Tabla 1

Número de compuesto	Estructura molecular	Aspecto	Ion molecular (M)	Punto de fusión (°C)
563 *		Sólido amarillo		>300

* compuesto para comparación

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZSO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
* 201	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
* 202	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
* 203	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
205	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
206	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
207	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
208	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
209	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
210	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
211	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
* 212	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
* 213	-	-	-	+	++	-	-	+	-	-	+	-
* 214	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
* 215	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
* 216	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
* 217	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
* 218	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+
* 219	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+
* 220	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
* 221	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
* 222	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
* 223	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+
* 224	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
* 225	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
* 226	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
* 227	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
* 228	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
* 229	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
* 230	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-
* 231	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTINO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTINO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	LISTINA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
X 232	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
X 233	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+
X 234	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-
X 235	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
X 236	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
X 237	-	+	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
X 238	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 239	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 240	-	+	-	++	-	++	-	-	-	-	-	-
X 241	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-
X 242	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
X 243	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 244	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-
X 245	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
X 246	+	++	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 247	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-
248	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
249	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
250	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-
251	-	+	+	+	++	++	+	+	-	-	+	-
252	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
253	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
254	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
255	-	++	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-
256	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
257	-	++	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+
258	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-
259	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
260	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
261	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
262	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCKT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
263	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
264	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
265	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
266	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
267	-	+	-	++	+	-	+	+	-	-	-	+
268	-	+	-	++	+	+	-	-	-	-	-	-
269	-	-	-	++	+	+	-	-	-	-	-	-
270	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
271	-	+	+	+	-	++	-	-	-	-	+	-
272	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
273	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
274	-	++	-	+	++	+	+	+	+	+	+	-
275	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
276	-	++	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
277	-	+	-	-	-	++	+	+	-	-	+	-
278	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
279	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-
280	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
281	+	+	+	++	+	+	-	+	+	-	-	-
* 282	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
283	-	+	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
284	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
285	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
286	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-
287	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
288	-	+	-	++	-	+	-	-	-	-	-	-
289	+	+	-	++	+	++	-	-	-	-	+	-
290	+	++	-	++	++	+	+	+	+	+	+	-
291	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
292	-	++	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-
293	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCKT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
294	-	++	-	+	-	++	+	-	+	+	+	-
295	-	+	-	+	+	++	+	-	+	+	+	-
296	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-
297	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
298	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
299	-	+	-	++	+	+	+	-	-	+	-	-
300	-	+	-	++	-	-	+	-	-	+	-	-
301	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
302	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-
303	-	+	+	++	-	+	-	-	-	-	-	-
304	-	+	-	+	-	++	-	-	-	+	-	-
305	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
306	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
307	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
308	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
309	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
310	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
311	-	+	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
312	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
313	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
314	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
315	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
316	-	+	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
317	-	-	+	+	++	-	+	-	-	-	-	+
318	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
319	+	-	-	+	++	+	+	+	-	+	+	-
320	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
321	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
322	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
323	-	++	-	-	+	++	+	-	-	+	+	-
324	+	++	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZSO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
325	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 326	-	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-
X 327	-	+	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-
X 328	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
329	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
330	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
331	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
332	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
333	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
334	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
335	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 336	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 337	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
X 338	-	++	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
X 339	-	++	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
X 340	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 341	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
X 342	+	+	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
X 343	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
X 344	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 345	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
X 346	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
X 347	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 348	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 349	-	++	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
X 350	-	+	-	-	++	-	-	-	-	-	-	+
X 351	-	+	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
X 352	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
X 353	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
X 354	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
X 355	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCKIT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
356	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
357	-	+	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
358	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
359	-	+	-	+	++	++	-	-	-	-	-	-
360	-	++	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-
361	-	+	-	+	++	-	-	-	+	-	-	-
362							-	-	+	-	-	-
363							-	-	+	-	-	-
364							-	-	+	-	-	-
365							-	+	-	-	-	-
366							-	-	+	-	-	-
367							-	-	-	+	-	-
368							-	-	-	+	-	-
369							+	-	-	+	-	-
370							-	-	-	-	-	-
371							-	-	-	+	-	-
372							-	-	-	+	-	-
373							-	-	-	+	-	-
374							+	-	-	-	-	-
375	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
376	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
377	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
378	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
379	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
380	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
381	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
382	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
383	-	++	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
384	++	++	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-
385	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
386	+	++	-	++	+	+	+	-	-	-	+	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTINO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTINO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHZSO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	JUSTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
X 387	+	++	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
X 388	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 389	-	++	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-
X 390	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 391	-	++	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+
X 392	+	++	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+
X 393	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 394	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 395	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-
X 396	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-
X 397	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-
X 398	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 399	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 400	+	++	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-
X 401	-	++	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-
X 402	++	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 403	-	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 404	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-
X 405	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
X 406	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
X 407	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
X 408	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-
X 409	+	++	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 410	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
X 411	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
X 412	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 413	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
X 414	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 415	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 416	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
X 417	-	++	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
X 418	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 419	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 420	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 421	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
X 422	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
X 423	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 424	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
X 425	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 426	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
X 427	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 428	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
X 429	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 430	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 431	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
X 432	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
X 433	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
X 434	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
X 435	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 436	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
X 437	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
X 438	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
X 439	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
X 440	-	++	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-
X 441	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
X 442	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
X 443	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 444	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
X 445	+	++	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+
X 446	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 447	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 448	-	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
X 449	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-
X 450	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 451	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
X 452	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 453	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 454	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+
X 455	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
X 456	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
X 457	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
X 458	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 459	+	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 460	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 461	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
X 462	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 463	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 464	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
X 465	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
X 466	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
X 467	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 468	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
X 469	-	+	-	-	++	+	+	-	+	-	+	-
X 470	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-
X 471	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 472	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
X 473	-	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 474	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
X 475	-	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 476	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 477	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 478	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 479	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCKT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZSO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
480	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
X 481	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 482	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 483	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
X 484	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 485	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
X 486	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
X 487	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
X 488	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
X 489	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 490	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 491	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
X 492	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 493	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 494	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 495	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 496	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 497	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 498	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 499	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 500	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 501	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
X 502	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 503	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-
X 504	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
X 506	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 508	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 507	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 508	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 509	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 510	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	FLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
X 511	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 512	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 513	-	++	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
X 514	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 515	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
X 516	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 517	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 518	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
X 519	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 520	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 521	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 522	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 523	+	++	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 524	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 525	-	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 526	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 527	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 528	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 529	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 530	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 531	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 532	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 533	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 534	-	++	-	++	+	+	+	+	-	+	-	-
X 535	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
X 536	-	++	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 537	-	++	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 538	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 539	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-
X 540	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 541	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Tabla 2

Número de compuesto	ERYSGT <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vivo</i> Protector 1 día	PHYTIN <i>In vivo</i> Protector 1 día	PLASVI <i>In vivo</i> Protector 1 día	PUCCRT <i>In vivo</i> Protector 1 día	SEPTTR <i>In vivo</i> Protector 1 día	LEPTNO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PHYTIN <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	PYRIOR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	RHIZO <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	SEPTTR <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento	USTIMA <i>In vitro</i> Inhibición de crecimiento
X 542	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 543	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X 544	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
X 545	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
X 546	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
X 547	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
X 548	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-
X 549	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
X 550	+	++	-	++	+	+	+	+	-	-	+	-
X 551	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
X 552	+	-	+	++	-	-	+	+	-	+	+	+
X 553	+	++	++	++	+	+	+	+	-	+	+	-
X 554	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
X 555	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-
X 556	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 557	-	+	-	++	+	+	-	+	-	-	-	-
X 558	-	+	-	++	+	+	-	-	-	-	-	-
X 559	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
X 560	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 561	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
X 562	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
X 563	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* compuesto para comparación

Los compuestos de esta invención se aplican preferiblemente en forma de una composición que comprende uno o más de los compuestos de Fórmula I con un vehículo fitológicamente aceptable. Las composiciones son formulaciones concentradas que se dispersan en agua u otro líquido para la aplicación, o bien son formulaciones en polvo o granulares que se aplican sin tratamiento adicional. Las composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos que son convencionales en la técnica química agrícola, pero que son nuevas e importantes debido a la presencia en ellas de los compuestos de esta invención. Se ofrece cierta descripción de la formulación de las composiciones para asegurar que los químicos agrícolas puedan preparar fácilmente composiciones deseadas.

Las dispersiones en que se aplican los compuestos son lo más frecuentemente suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Tales formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables son o bien sólidos, conocidos normalmente como polvos mojables, o bien líquidos, conocidos normalmente como concentrados emulsionables, o bien suspensiones acuosas. La presente invención contempla todos los vehículos mediante los cuales se pueden formular los compuestos de esta invención para aplicación para uso como fungicida. Como se apreciará fácilmente, se puede emplear cualquier material al que se puedan añadir estos compuestos, siempre que proporcione la utilidad deseada sin interferencia significativa con la actividad de los compuestos de esta invención como agentes antifúngicos.

Los polvos mojables, que se pueden compactar para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto activo, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto activo se sitúa normalmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/p, más preferiblemente de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% p/p. En la preparación de composiciones de polvos mojables, los productos con acción tóxica se pueden mezclar con cualquier sólido finamente dividido, tal como profilita, talco, tiza, yeso, tierra de batán, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En tales operaciones, el vehículo finamente dividido se tritura o se mezcla con el producto con acción tóxica en un disolvente orgánico volátil. Los tensioactivos eficaces, que constituyen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del polvo mojable, incluyen ligninas sulfonadas, naftalenosulfonatos, alquilbencenosulfonatos, sulfatos de alquilo y tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables de los compuestos de esta invención comprenden una concentración conveniente, por ejemplo de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% p/p, en un líquido adecuado. Se disuelven los compuestos en un vehículo inerte, que es o bien un disolvente miscible en agua o bien una mezcla de disolventes y emulsionantes orgánicos inmiscibles con agua. Se pueden diluir los concentrados con agua y aceite para formar mezclas para aspersión en forma de emulsiones de aceite en agua. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición del petróleo tales como nafta aromática pesada. También se pueden utilizar otros disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, disolventes terpénicos que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol.

Los emulsionantes que se pueden emplear ventajosamente en la presente memoria se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen diversos tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en la preparación de los concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y productos de condensación de alquil- y arilfenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos, con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los alquilfenoles etoxilados y ésteres carboxílicos solubilizados con polioli o polioxialquileno. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, de calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, sales solubles en aceite de poliglicoléteres sulfatados y sales apropiadas de poliglicoléter fosfatado.

Son líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de los concentrados emulsionables de la presente invención los líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propilbenceno o fracciones mixtas de naftaleno, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo, queroseno y dialquilamidas de diversos ácidos grasos; en particular las dimetilamidas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como el éter n-butílico, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol, y el éter metílico de trietilenglicol. También se emplean a menudo convenientemente mezclas de dos o más líquidos orgánicos en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos preferidos son xileno y fracciones de propilbenceno, siendo xileno el más preferido. Los agentes dispersantes tensioactivos se emplean normalmente en composiciones líquidas y en la cantidad de 0,1 a 20 por ciento en peso del peso combinado del agente dispersante y compuesto activo. Las composiciones activas pueden contener también otros aditivos compatibles, por ejemplo reguladores del crecimiento de las plantas y otros compuestos biológicamente activos usados en agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos insolubles en agua de esta invención, dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% p/p. Se preparan las suspensiones moliendo finamente el compuesto y mezclándolo vigorosamente en el seno de un vehículo compuesto de agua y tensioactivos elegidos de los mismos tipos que se han discutido más arriba. También se pueden añadir ingredientes inertes, tales como sales inorgánicas y gomas

5 sintéticas o naturales para aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. A menudo es más eficaz triturar y mezclar el compuesto al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogeneizándola en un aparato tal como un molino de arena, molino de bolas u homogeneizador de tipo pistón.

5 También se pueden aplicar los compuestos como composiciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares contienen normalmente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% p/p del compuesto dispersado en un vehículo inerte que consiste por completo o en gran parte de atapulgita groseramente dividida, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia barata similar. Tales composiciones se preparan normalmente disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granular que ha sido preformado al tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. También se pueden formular tales composiciones haciendo una masa o pasta del vehículo y el compuesto, y aplastando y secando para obtener la partícula granular deseada.

10 Los polvos que contienen los compuestos se preparan simplemente mezclando íntimamente el compuesto en forma pulverizada con un vehículo agrícola en polvo adecuado, tal como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica triturada y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15 10% p/p del compuesto.

Las composiciones activas pueden contener tensioactivos adyuvantes para potenciar la deposición, humectación y penetración de las composiciones en el cultivo y organismo objetivos. Estos tensioactivos adyuvantes se pueden emplear opcionalmente como un componente de la formulación o bien como una mezcla en tanque. La cantidad de tensioactivo adyuvante variará de 0,01 por ciento a 1,0 por ciento v/v basada en un volumen de aspersión de agua, preferiblemente de 0,05 a 0,5 por ciento. Los tensioactivos adyuvantes adecuados incluyen nonilfenoles etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de los ésteres de ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y mezclas de tensioactivos con aceites minerales o vegetales.

La composición puede incluir opcionalmente combinaciones fungicidas que comprendan al menos 1% de uno o más de los compuestos de esta invención con otro compuesto plaguicida. Tales compuestos plaguicidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, nematocidas, acaricidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no sean antagonistas de la actividad de los presentes compuestos. En consecuencia, en tales realizaciones, el otro compuesto plaguicida se emplea como un agente tóxico suplementario para el mismo o para un uso plaguicida diferente. Los compuestos en combinación pueden estar generalmente presentes en una proporción de 1:100 a 100:1

La presente invención incluye dentro de su alcance métodos *in vitro* para el control o prevención de ataque fúngico. Estos métodos *in vitro* comprenden aplicar al locus del hongo, o a un locus en el que deba prevenirse la infestación (por ejemplo, la aplicación a plantas de cereal o de vid), una cantidad fungicida de uno o más de los compuestos o composiciones de esta invención. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de diversas plantas a niveles fungicidas, al tiempo que presentan baja fitotoxicidad. Los compuestos son útiles de manera protectora o de manera erradicante. Los compuestos de esta invención son aplicados mediante cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas, ya sea como los compuestos en sí o bien como composiciones que incluyen los compuestos. Por ejemplo, se pueden aplicar los compuestos a las raíces, semillas o follaje de las plantas para controlar diversos hongos, sin dañar el valor comercial de las plantas. Se aplican los materiales en forma de cualquiera de los tipos de formulación generalmente empleados, por ejemplo en forma de soluciones, polvos, polvos mojables, concentrados capaces de fluir o concentrados emulsionables. Estos materiales son aplicados convenientemente de diversas maneras conocidas.

Se ha encontrado que los compuestos de esta invención tienen efecto fungicida significativo, particularmente para uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente eficaces para uso en cultivos agrícolas y plantas hortícolas, o bien en madera, pintura, cuero o bases de moqueta.

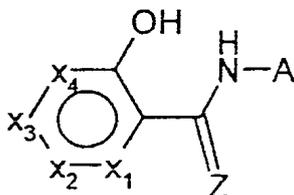
En particular, los compuestos controlan eficazmente diversos hongos indeseables que infectan cultivos de plantas útiles. Se ha demostrado actividad frente a diversos hongos, que incluyen, por ejemplo, las siguientes especies de hongos representativas: mildiú lanoso de la vid (*Plasmopara viticola* - PLASVI), tizón tardío del tomate (*Phytophthora infestans* - PHYTIN), sarna del manzano (*Venturia inaequalis* - VENTIN), roya parda del trigo (*Puccinia recondita* - PUCCRT), roya estriada del trigo (*Puccinia striiformis* - PUC CST), añublo del arroz (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR), mancha foliar de la remolacha por *Cercospora* (*Cercospora beticola* - CERCBE), mildiú pulverulento del trigo (*Erysiphe graminis* - ERYSGT), mancha foliar del trigo (*Septoria tritici* - SEPTTR), tizón de la vaina del arroz (*Rhizoctonia solani* - RHIZSO), mancha ocular del trigo (*Pseudocercospora herpotrichoides* - PSDCHE), podredumbre parda del melocotón (*Monilinia fructicola* - MONIFC), y mancha de la gluma del trigo (*Leptosphaeria nodorum* - LEPTNO). Los expertos en la técnica entenderán que la eficacia de los compuestos de esta invención para los hongos arriba citados establece la utilidad general de los compuestos como fungicidas.

Los compuestos de esta invención tienen amplios intervalos de eficacia como fungicidas. La cantidad exacta a aplicar del material activo depende no sólo del material activo específico que se aplica, sino también de la acción particular deseada, las especies de hongos que deben controlarse y la etapa de crecimiento de las mismas, así

5 como la parte de la planta u otro producto que deba ponerse en contacto con el ingrediente activo tóxico. Así, puede que no todos los ingredientes activos de los compuestos de esta invención y las composiciones que los contienen sean igualmente eficaces a concentraciones similares o contra las mismas especies fúngicas. Los compuestos y composiciones de esta invención son eficaces cuando se emplean en plantas en una cantidad inhibitoria de la enfermedad y fitológicamente aceptable.

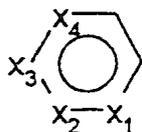
REIVINDICACIONES

1. Una amida aromática heterocíclica de Fórmula I:



Fórmula I

5 en donde:



a) representa un anillo aromático heterocíclico de 6 miembros en el cual X₁ es N, X₂ y X₃ son CH y X₄ es CH, COMe, CMe, CCl, COEt ó CSMe,

b) Z es O, S ó NOR_Z en el cual R_Z es H ó alquilo C₁-C₃; y

10

c) A representa

(i) cicloalquilo C₃-C₁₄, que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, o bien

15

(ii) un sistema anular bi- o tricíclico C₆-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

20

en donde grupos alquilo, alqueno y alquino están sin sustituir o bien están sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, arilo, ariltio, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, acilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, carboariloxi, carboheteroariloxi, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

25

en donde grupos arilo son grupos fenilo o naftilo y grupos heteroarilo son anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos y en donde anillos heteroaromáticos pueden estar condensados a otros sistemas aromáticos, en donde grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o bien están sustituidos con uno o más grupos seleccionados de nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, OC(O)alquilo C₁-C₆, OC(O)arilo, OC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)alquilo C₁-C₆, NHC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)arilo, NHC(O)heteroarilo, cicloalquiltio C₃-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₆, cicloalquilsulfino C₃-C₆, ariloxi, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, ariltio, arilsulfino, arilsulfonilo, C(O)R_y, C(NOR_x)R_y en donde R_y y R_x son, de manera independiente, H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo en los cuales cualquier sustituyente que contenga alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos;

30

35

con la salvedad de que están excluidos los siguientes compuestos:

40

-3-hidroxi-4-metoxi-N-(1'-bencilpiperidin-4'-il)picolinamida;

- (2'-trans)-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-metilciclohexil)picolinamida;

45

- (2'-cis)-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-metilciclohexil)picolinamida;

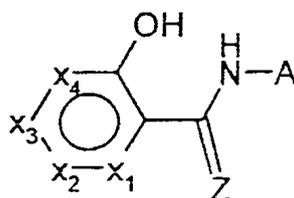
-3-hidroxi-4-metoxi-N-(4'-metilciclohexil)picolinamida;

50

-3-hidroxi-4-metoxi-N-(4'-hidroxiciclohexil)picolinamida; y

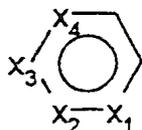
-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-hidroxiciclohexil)picolinamida.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual A es un cicloalquilo C₃-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual A es un sistema anular bi- o tricíclico C₆-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual Z es O.
5. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual Z es O y A es un cicloalquilo C₃-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 en el cual Z es O y A es un sistema anular bi- o tricíclico C₆-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆.
7. Una composición fungicida que comprende los compuestos según la reivindicación 1 y un vehículo fitológicamente aceptable.
8. La composición según la reivindicación 7 que incluye además al menos un otro compuesto seleccionado del grupo consistente en insecticidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas, acaricidas, artropodocidas, bactericidas y combinaciones de los mismos.
9. Un método *in vitro* para el control o prevención de infestación fúngica, método que comprende aplicar al locus del hongo o al locus en el cual se deba controlar o prevenir la infestación una cantidad fungicidamente eficaz de una amida aromática heterocíclica de Fórmula I:



Fórmula I

en donde:



- a) representa un anillo aromático heterocíclico de 6 miembros en el cual X₁ es N, X₂ y X₃ son CH y X₄ es CH, COMe, CMe, CCl, COEt ó CSMe,
- b) Z es O, S ó NOR_Z en el cual R_Z es H ó alquilo C₁-C₃; y
- c) A representa
- (i) cicloalquilo C₃-C₁₄, que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, que puede estar sin sustituir o bien sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆, o bien
- (ii) un sistema anular bi- o tricíclico C₆-C₁₄ que contiene 0-3 heteroátomos y 0-2 insaturaciones, sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, nitro, aroilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio C₁-C₆, ariltio, heteroariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aciloxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, acilo C₁-C₆, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

5 en donde grupos alquilo, alqueno y alquino están sin sustituir o bien están sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, aroilo, arilo, ariltio, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariltio, acilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, carboariloxi, carboheteroariloxi, carboalcoxi C₁-C₆ o amido sin sustituir o bien sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆,

10 en donde grupos arilo son grupos fenilo o naftilo y grupos heteroarilo son anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos y en donde anillos heteroaromáticos pueden estar condensados a otros sistemas aromáticos, en donde grupos arilo y heteroarilo están sin sustituir o bien están sustituidos con uno o más grupos
 15 seleccionados de nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, OC(O)alquilo C₁-C₆, OC(O)arilo, OC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)alquilo C₁-C₆, NHC(O)cicloalquilo C₃-C₆, NHC(O)arilo, NHC(O)heteroarilo, cicloalquiltio C₃-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₆, cicloalquilsulfino C₃-C₆, ariloxi, heteroariloxi, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfino, ariltio, arilsulfonilo, arilsulfino, C(O)R_y, C(NOR_x)R_y en donde R_y y R_x son, de manera independiente, H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo en los cuales cualquier sustituyente que contenga alquilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más halógenos;

20 con la salvedad de que están excluidos los siguientes compuestos:

- 3-hidroxi-4-metoxi-N-(1'-bencilpiperidin-4'-il)picolinamida;
- 3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-trans-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-metilciclohexil)picolinamida);
- 25 -3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-cis-3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-metilciclohexil)picolinamida);
- 3-hidroxi-4-metoxi-N-(4'-metilciclohexil)picolinamida;
- 3-hidroxi-4-metoxi-N-(4'-hidroxiciclohexil)picolinamida; y
- 30 -3-hidroxi-4-metoxi-N-(2'-hidroxiciclohexil)picolinamida.