

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 173**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A01N 43/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2009 E 09730563 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2260030**

54 Título: **2-Alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas, y su uso como fungicidas**

30 Prioridad:

08.04.2008 US 123379 P

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

26.11.2015

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268-1054, US**

72 Inventor/es:

**KELLY, MARTHA;
ROSS, RONALD y
YOUNG, DAVID**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 552 173 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

2-Alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas, y su uso como fungicidas

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a algunas 2-alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas innovadoras, y al uso de estos compuestos para el control de patógenos fúngicos de plantas y mamíferos.

10 Se han descrito en la técnica varias dihidropiridazinonas y piridazinonas y sus propiedades plaguicidas. Las patentes de EE.UU. 5.728.715 y 5.741.793, describen un género de dihidropiridazinonas y piridazinonas de 2-alquinil-6-arilo y su uso como fungicidas. El mecanismo fungicida aparente de la acción de estos compuestos implica la inhibición de la enzima Δ -9 desaturasa de ácido graso, como se describe en la patente WO 03/106385 A2.

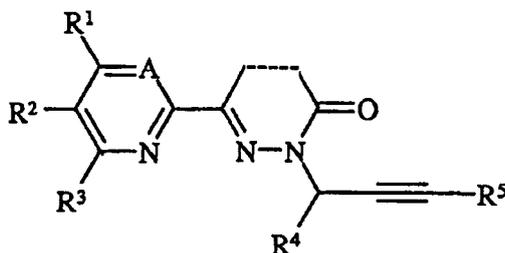
Una característica de estos compuestos es la capacidad de algunos ácidos grasos saturados para mejorar su fungitoxicidad frente a ciertos hongos, como se describe en la patente de EE.UU. 5.741.793.

15 Ahora se ha descubierto que una subclase particular del género descrito en las patentes anteriores de EE.UU. 5.728.715 y 5.741.793 ha mejorado considerablemente la actividad fungicida.

Compendio de la invención

20 Ahora se ha encontrado que ciertas 2-alquinil-6-piridin-2-il-piridazinonas, 2-alquinil-6-piridin-2-il-dihidropiridazinonas, 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas son unos fungicidas superiores con un mejor control de algunas enfermedades de los cultivos y una mayor fortaleza frente a los hongos patógenos de los mamíferos.

La invención incluye los compuestos de la fórmula:



en donde

A representa un átomo de N;

25 ----- representa un simple o un doble enlace;

R¹, R² y R³ representan, independientemente, un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo haloalquilo de C₁-C₆, un grupo haloalcoxi de C₁-C₆, un grupo haloalquiltio de C₁-C₆, un grupo fenilo no sustituido o sustituido, o un grupo fenoxi no sustituido o sustituido;

30 R⁴ representa un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo de C₁-C₆; y

R⁵ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈, un grupo alquenilo de C₂-C₈, un grupo alquinilo de C₂-C₈, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo haloalquilo de C₁-C₈, un grupo haloalquenilo de C₂-C₈, un grupo haloalquinilo de C₂-C₈ o un grupo haloalcoxi de C₁-C₈;

35 La invención incluye las composiciones fungicidas que comprenden una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la presente invención en mezcla con un adyuvante o un vehículo agrícolamente aceptables o farmacéuticamente aceptables. La invención también incluye un método para controlar un hongo, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la presente invención al hongo, el suelo, la planta, la raíz, el follaje, la semilla o el sitio en los que se ha de evitar la infestación, o al medio de crecimiento de dicho hongo. Para la aplicación farmacéutica, la invención también incluye un método para el tratamiento o la prevención de una infección fúngica en mamíferos (incluidos los seres humanos) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las dihidropiridazinonas y piridazinonas descritas en las patentes de EE.UU. 5.728.715 y 5.741.793 también controlan hongos de descomposición de la madera, tales como *Gleophyllum trabeum*, *Phialophora mutabilis*, *Poria palcenta* y *Trametes versicolor*. Por

consiguiente, la presente invención también contempla el uso de los compuestos de la invención como conservadores de la madera.

Descripción detallada de la invención

5 Los compuestos de la presente invención se caracterizan por ser derivados de dihidropiridazinonas y piridazinonas de 2-pirimidinilo.

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así también como los términos derivados, tales como "alcoxi" y "alquiltio", como se usan en esta memoria, incluyen dentro de su alcance los restos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Se pretende que los términos "alquenilo" y "alquinilo" incluyen uno o más enlaces insaturados.

10 Los términos "fenilo sustituido" y "fenoxi sustituido", se refieren a un grupo fenilo o fenoxi sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alquenilo de C₂-C₆, un grupo alquinilo de C₂-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo haloalquilo de C₁-C₆, un grupo haloalcoxi de C₁-C₆, un grupo haloalquiltio de C₁-C₆, un grupo acilo de C₁-C₆, un grupo alquilsulfinilo de C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo de C₁-C₆, un grupo -OC(O)alquilo de C₁-C₆, un grupo -NHC(O)alquilo de C₁-C₆, C(O)OH, un grupo -C(O)Oalquilo de C₁-C₆, un grupo -C(O)NH₂, un grupo -C(O)NHalquilo de C₁-C₆, o un grupo -C(O)N(alquilo de C₁-C₆)₂, a condición de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas de enlace químico y la energía de deformación.

A menos que se limite específicamente de otro modo, el término "halógeno", que incluye términos derivados tales como "halo", se refiere al flúor, cloro, bromo y yodo.

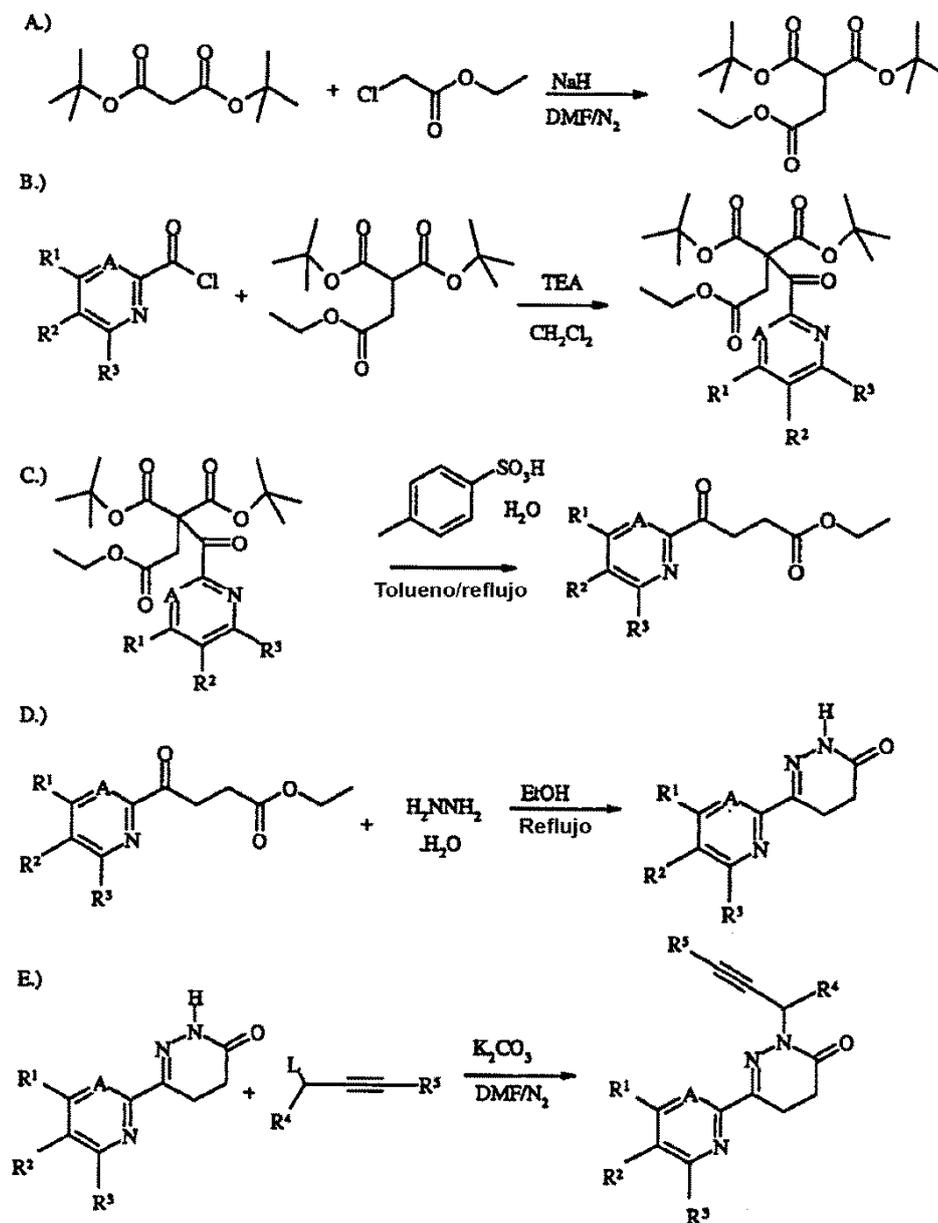
20 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo", "haloalcoxi" y "haloalquiltio" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi y alquiltio sustituidos con entre 1 y el máximo número posible de átomos de halógeno.

Los compuestos de la presente invención se pueden fabricar utilizando procedimientos químicos bien conocidos. Las materias primas requeridas están disponibles comercialmente o se sintetizan fácilmente utilizando procedimientos estándar.

25 Las 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-2-piridazinonas y 2-alquinil-6-pirimidin-2-il-dihidropiridazinonas se pueden preparar de diversas maneras, las cuales son bien conocidas en la técnica.

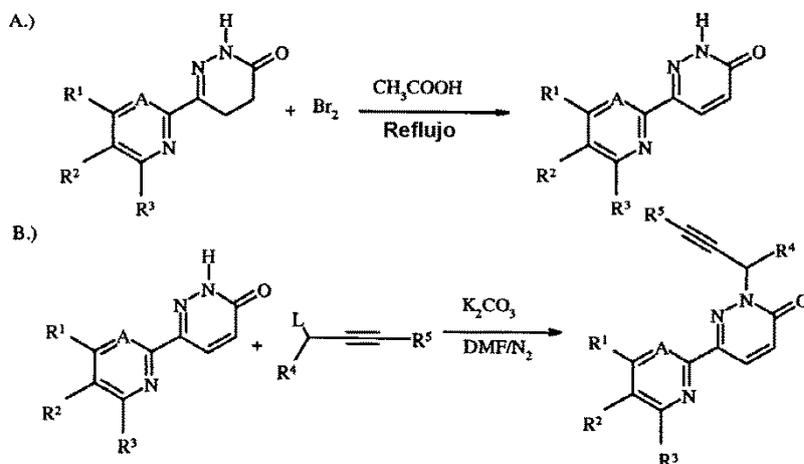
30 Como se muestra en el Esquema I, las 2-alquinil-dihidropiridazinonas de la presente invención se pueden preparar mediante ciclización. Por ejemplo, en la etapa A, malonato de di-t-butilo y cloroacetato de etilo se pueden condensar en presencia de una base fuerte en un solvente aprótico polar para proporcionar etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-terc-butil-2-etilo. En la etapa B, el etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-terc-butil-2-etilo se puede hacer reaccionar con el cloruro de pirimidina ácido apropiado, en presencia de una base, para proporcionar un tricarbocilato que se puede descarboxilar en la etapa C para proporcionar el 4-(pirimidin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo apropiado. En la etapa D, el 4-(pirimidin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo apropiado se puede ciclar con hidrazina para proporcionar la 6-(pirimidin-2-il)dihidropiridazinona apropiada, que se puede alquilar en la etapa E con un alquino que tenga un grupo saliente apropiado (L representa un átomo de halógeno o un sulfonato de alquilo o arilo).

Esquema I



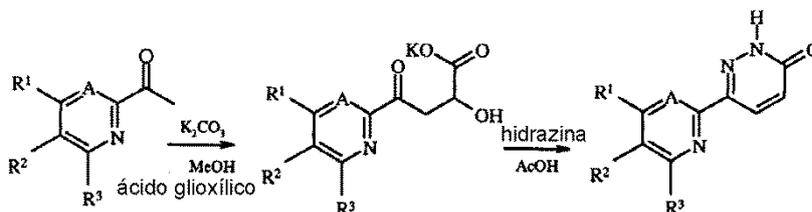
Como se muestra en el Esquema II, las 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)piridazinonas se pueden preparar a partir de la correspondiente 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)dihidropiridazona mediante eliminación por bromación, como en la etapa A. La 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il)piridazinona apropiada, se puede alquilar luego en la etapa B con un alquino que tenga un grupo saliente apropiado (L representa un átomo de halógeno o un sulfonato de alquilo o arilo).

Esquema II



Alternativamente, las 6-(piridin-2-il o pirimidin-2-il) piridazinonas se pueden preparar directamente mediante ciclización con hidrazina del aducto de ácido glicólico de la piridin-2-il o pirimidin-2-il-metilcetona apropiada, como se muestra en Esquema III.

Esquema III



5

10

15

20

Los compuestos de la presente invención tienen actividad fungitóxico contra hongos fitopatógenos, contra hongos patógenos de los mamíferos, incluidos los seres humanos, y contra la descomposición de la madera producida por hongos. Son activos contra los hongos de diversas clases, incluidos los *Deuteromycetes* (Fungi Imperfecti), *Basidiomycetes* y *Ascomycetes*. Más particularmente, el método de esta invención proporciona actividad contra organismos fitopatógenos, que incluyen, pero no se limita a ellos, *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, especies de *Helminthosporium*, especies de *Fusarium*, *Alternaria solani*, *Septoria nodorum*, especies de *Sclerotinia*, *Sphaerotheca fuliginea*, especies de *Cercospora*, *Uncinula necator* y *Podospaera leucotricha*. Más particularmente, mediante el método de la invención se controlan enfermedades del arroz. Son ejemplos de tales enfermedades del arroz, las enfermedades transmitidas por la simiente, las enfermedades transmitidas por el suelo y las enfermedades de semilleros y de campo, tales como las producidas por las especies de *Pyricularia oryzae* y *Rhizoctonia*. Enfermedades adicionales incluyen el mildiu polvoriento provocado por *Sphaerotheca fuliginea* (por ejemplo, el mildiu polvoriento de cucurbitáceas), *Uncinula necator* (por ejemplo, el mildiu polvoriento de la uva) y *Podospaera leucotricha* (por ejemplo, el mildiu polvoriento de la manzana). Se controlan enfermedades de los cereales, tales como las producidas por especies de *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, *Septoria nodorum* y *Helminthosporium*. Se controlan enfermedades del tomate y de la patata, tales como las provocadas por *Alternaria solani*.

25

El método de la presente invención también proporciona actividad contra hongos patógenos de mamíferos (incluidos los seres humanos), que incluyen, pero no se limitan a ellos, las especies de *Candida*, tales como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*, especies de *Aspergillus*, tales como *Aspergillus fumigatus*, especies de *Fusarium*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Microsporium*, y las especies de *Tricophyton*. El método de la presente invención también proporciona actividad contra hongos que producen la descomposición de la madera, tales como *Gleophyllum trabeum*, *Phialophora mutabilis*, *Poria palcenta* y *Trametes versicolor*.

30

La presente invención contempla todos los vehículos mediante los cuales se puede formular la composición de la presente invención para su suministro y uso como una composición plaguicida, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos humectables y gránulos dispersables en agua, concentrados emulsionables, gránulos, polvos, cebos y similares. Típicamente, las formulaciones se aplican después de la dilución con agua de la

5 formulación concentrada, como soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas, o las combinaciones de las mismas. Tales soluciones, suspensiones o emulsiones se producen a partir de formulaciones, o combinaciones de las mismas, solubles en agua, suspendidas en agua o suspendibles en agua, emulsionadas en agua o emulsionables en agua, que son sólidos, que incluyen y se conocen generalmente como polvos humectables o
10 gránulos dispersables en agua; o líquidos que incluyen y se conocen generalmente como concentrados emulsionables, suspensiones acuosas o concentrados en suspensión, y emulsiones acuosas o emulsiones en agua, o las mezclas de las mismas, tales como las emulsiones en suspensión. Como se apreciará fácilmente, se puede utilizar cualquier material al que se le pueda añadir esta composición, siempre que proporcione la utilidad deseada, sin una interferencia significativa con la actividad deseada como agentes plaguicidas de los ingredientes plaguicidamente activos, y se consiga una mejor vida útil residual o una disminución de la concentración eficaz.

15 Los polvos humectables, que se pueden compactar para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de uno o más de los ingredientes plaguicidamente activos, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del ingrediente plaguicidamente activo en el polvo humectable normalmente es de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 90 por ciento, en peso, en base al peso total del polvo humectable, más preferiblemente aproximadamente 25 por ciento en peso a aproximadamente 75 por ciento en peso. En la preparación de formulaciones de polvos humectables, los ingredientes plaguicidamente activos se pueden combinar con cualquier sólido finamente dividido, tal como proflilita, 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 y los tensioactivos finamente divididos típicamente se mezclan con el(los) compuesto(s) y se muelen.

25 Los concentrados emulsionables del ingrediente plaguicidamente activo comprenden una concentración conveniente del ingrediente plaguicidamente activo en un líquido adecuado, tal como de aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 50 por ciento en peso, en base al peso total del concentrado. Los ingredientes plaguicidamente activos se disuelven en un vehículo inerte, que es o bien un solvente miscible en agua o bien una mezcla de solventes orgánicos inmiscibles en agua, y emulsionantes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas de pulverización en forma de emulsiones de aceite en agua. Los solventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente fracciones de petróleo naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición, tales como la nafta aromática pesada. También se pueden utilizar otros solventes orgánicos, tales como, por ejemplo, solventes terpénicos, incluidos los derivados de la colofonia, cetonas alifáticas, tales como la ciclohexanona, y alcoholes complejos, tales como el 2-etoxietanol.

35 Los emulsionantes que se pueden emplear ventajosamente en esta memoria se pueden determinar fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen varios emulsionantes iniónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Los ejemplos de emulsionantes iniónicos útiles en la preparación de los concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y los 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 los ésteres carboxílicos esterificados con el polioli o el polioxialquilenos. Los emulsionantes catiónicos incluyen los compuestos de amonio cuaternario y las sales de aminas grasas. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, de calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, las sales solubles en aceite de éteres de poliglicol sulfatados y las sales apropiadas de éter de poliglicol fosfatado.

40 Los líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de concentrados emulsionables son los líquidos aromáticos tales como el xileno, las fracciones de propilbenceno; o las fracciones mixtas de naftaleno, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos, tales como el ftalato de dioctilo; queroseno; dialquilamidas de varios ácidos grasos, particularmente las dimetilamidas; y éteres de glicol tales como el éter n-butílico, el éter etílico o el éter metílico de dietilenglicol, y el éter metílico de trietilenglicol y similares. En la preparación del concentrado emulsionable también se pueden emplear las mezclas de dos o más líquidos orgánicos. Los agentes emulsionantes tensioactivos se emplean típicamente en formulaciones líquidas y en una cantidad de 0,1 a 20 por ciento en peso, en base al peso combinado de los agentes emulsionantes. Las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores del crecimiento de las plantas y otros compuestos biológicamente activos utilizados en agricultura.

50 Las suspensiones acuosas comprenden las suspensiones de uno o más ingredientes insolubles en agua plaguicidamente activos dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento en peso, en base al peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan triturando finamente uno o más de los ingredientes plaguicidamente activos, y mezclando energícamente el material triturado en un vehículo que comprende agua y tensioactivos escogidos entre los mismos tipos comentados anteriormente. Para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso también se pueden añadir otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales. A menudo lo más eficaz es triturar y mezclar al mismo tiempo al preparar la mezcla acuosa, y homogeneizarla en un utensilio tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador de tipo pistón.

60 Las emulsiones acuosas comprenden las emulsiones de uno o más ingredientes insolubles en agua plaguicidamente activos emulsionados en un vehículo acuoso a una concentración típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento en peso, en base al peso total de la emulsión acuosa. Si el ingrediente

plaguicidamente activo es un sólido, éste se debe disolver en un solvente inmiscible en agua adecuado antes de la preparación de la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan emulsionando en un medio acuoso el ingrediente líquido plaguicidamente activo o la solución inmiscible en agua del mismo, típicamente con la inclusión de tensioactivos que ayudan en la formación y estabilización de la emulsión, como se describió anteriormente. Esto se logra a menudo con ayuda de un mezclado enérgico proporcionado mediante mezcladores u homogeneizadores de alto cizallamiento.

Las composiciones de la presente invención también pueden ser formulaciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las formulaciones granulares normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 por ciento en peso, en base al peso total de la formulación granular, del(de los) ingrediente(s) plaguicidamente activo(s), dispersadas en un vehículo inerte que consiste totalmente o en gran parte en un material inerte gruesamente dividido, tal como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia barata similar. Tales formulaciones se preparan normalmente mediante disolver los ingredientes plaguicidamente activos en un solvente adecuado y aplicarlos a un vehículo granular, que ha sido conformado previamente en el tamaño de partículas apropiado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. Un solvente adecuado es un solvente en el que el compuesto es sustancial o completamente soluble. Tales formulaciones también se pueden preparar fabricando una masa o una pasta del vehículo y el compuesto y el solvente, y triturándola y secándola para obtener la partícula granular deseada.

Los polvos se pueden preparar mezclando íntimamente uno o más de los ingredientes plaguicidamente activos en forma de polvo con un adecuado vehículo agrícola en polvo, tal como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica triturada, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de los compuestos, en base al peso total del polvo.

Las formulaciones pueden contener adicionalmente tensioactivos adyuvantes para potenciar la deposición, humectación y penetración de los ingredientes plaguicidamente activos en el sitio diana, tal como un cultivo o un organismo. Estos tensioactivos adyuvantes se pueden emplear opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de tensioactivo adyuvante típicamente varía de 0,01 a 1,0 por ciento en volumen, en base al volumen de agua de pulverización, preferiblemente de 0,05 a 0,5 por ciento en volumen. Los tensioactivos adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ellos, nonilfenoles etoxilados, alcoholes etoxilados sintéticos o naturales, sales de los ésteres de ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y las mezclas de tensioactivos con aceites minerales o vegetales.

Las formulaciones pueden incluir, opcionalmente, combinaciones que contengan otros compuestos plaguicidas. Tales compuestos plaguicidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, nematocidas, miticidas, acaricidas, artropodocidas, bactericidas o las combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y que no sean antagonistas de la actividad de los presentes compuestos. Por consiguiente, en tales realizaciones, el otro compuesto plaguicida se emplea como un agente tóxico suplementario para el mismo uso o para un uso plaguicida diferente. Los compuestos de la presente invención, y el compuesto plaguicida en la combinación, generalmente, pueden estar presentes en una relación en peso de 1:100 a 100:1.

Para uso farmacéutico, los compuestos descritos en esta memoria se pueden incorporar en vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, ungüentos, elixires y composiciones inyectables. Los preparados farmacéuticos pueden contener de 0,1 a 99% en peso de ingrediente activo. Los preparados que están en forma de dosis única, "forma de dosificación unitaria", contienen preferiblemente de 20 a 90% de ingrediente activo, y los preparados que no están en forma de dosis única contienen preferiblemente de 5 a 20% de ingrediente activo. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "ingrediente activo" se refiere a los compuestos descritos en la presente memoria, las sales de los mismos y las mezclas de los compuestos descritos en la presente memoria con otros compuestos farmacéuticamente activos. Las formas de dosificación unitaria, tales como, por ejemplo, los comprimidos o las cápsulas, contienen típicamente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 g de ingrediente activo.

Los medios adecuados de administración de los preparados farmacéuticos incluyen el oral, rectal, tópico (incluyendo el dérmico, bucal y sublingual), vaginal, parenteral (incluyendo el subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intradérmico, intratecal y epidural) y por el tubo nasogástrico. Los expertos en la técnica entenderán que la ruta de administración preferida dependerá de la afección a tratar, y puede variar con factores tales como la condición del receptor.

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con otros fungicidas agrícolas, para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención a menudo se aplican en combinación con uno o más de otros fungicidas para controlar una variedad más amplia de enfermedades indeseables. Cuando se utilizan junto con otro(s) fungicida(s), los compuestos ahora reivindicados se pueden formular con el(los) otro(s) fungicida(s), mezclar en tanque con el(los) otro(s) fungicida(s) o aplicar secuencialmente con el(los) otro(s) fungicida(s). Tales otros fungicidas incluyen el amisulbrom 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, antimicina, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxil, benomilo, bentiavalicarb-isopropílico, sal de sulfonato de

bencilaminobenceno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafen, blastidina-S, bórax, caldo bordelés, boscalid, bromuconazol, bupirinato, BYF 1047, polisulfuro de calcio, captafol, captán, carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, cloroneb, clorotalonil, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamida, 5 ciflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, cumarina, dazomet, debacarb, etilen-bis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanida, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat ion, diflumentorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, dodina base libre, edifenfos, enestrobin, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, 10 fenpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluopicolide, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalil, sulfato de imazalil, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, 15 iprovalcarbo, isotriolano, isotianil, kasugamicina, clorhidrato de kasugamicina hidratada, cresoxim-metilo, mancobre, mancozeb, mandipropamid, maneb, mepanipirim, mepronilo, meptildinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxil, mefenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanil, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos 20 grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurona, pentaclorofenilo, laurato de pentaclorofenilo, pentopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, hidroxiquinolina sulfato de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofos, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilón, quinoclamina, 25 quinoxifén polioxina, quintoceno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-048, SYP-Z048, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofos-metilo, tolilfluanida, triadimefón, triadimenol, triazolopirimidina, triazóxido, triciclazol, triademorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, Candida oleophila, 30 Fusarium oxysporum, Gliocladium spp., Phlebiopsis gigantea, Streptomyces griseoviridis, Trichoderma spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona hidratada, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenil-tiocianatemo, ampropilfos, anilazina, 35 azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentalurón, benzamacril; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato o sulfato de cadmio, calcio, cobre o cinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenil-salicilato) de cobre, cromato de cobre o cinc, cufraneb, hidracinio sulfato cúprico, cuprobam, ciclafuramida, cipendazol, ciprofuram, decafentín, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocón, 40 dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfos, dodicín, drazoxolón, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furneciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofós, ICIA0858, isopamfós, isovalediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolón, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolín, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenil-itaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluensulfonanilida, 45 bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifén, protiocarb; hidrocloreuro de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropén, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, toximid, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, XRD-563 y zarilamid, IK-1140, propargil amidas y cualquiera de sus combinaciones.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con otros compuestos antifúngicos utilizados para controlar infecciones en los mamíferos, para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención se pueden aplicar conjuntamente con uno o más de otros compuestos antifúngicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para controlar una variedad más amplia de enfermedades indeseables. Cuando se utilizan conjuntamente con otros compuestos antifúngicos, los compuestos 55 actualmente reivindicados se pueden formular con el(los) otro(s) compuesto(s) antifúngico(s), coadministrar con el(los) otro(s) compuesto(s) antifúngico(s) o aplicar secuencialmente con el(los) otro(s) compuesto(s) antifúngico(s). Los compuestos antifúngicos típicos incluyen, pero no se limitan a ellos, los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en un azol, tal como el fluconazol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol y miconazol, un polieno tal como la anfotericina B, nistatina o liposomal y las formas lípidas de los mismos tales como el Abelcet, AmBisome y Amfocil, un inhibidor nucleótido de la purina tal como la 5-fluorocitosina, una polioxina tal como la nicomicina, y los 60 derivados de la pneumocandina o equinocandina, tales como la caspofungina y la micofungina.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros plaguicidas, incluyendo insecticidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o las combinaciones de los mismos que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no

antagónicos para la actividad de los presentes compuestos para formar mezclas de plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente invención se aplican a menudo en combinación con uno o más de otros plaguicidas para controlar una variedad más amplia de plagas indeseables. Cuando se utilizan junto con otros plaguicidas, los compuestos actualmente reivindicados se pueden formular con el(los) otro(s) plaguicida(s), mezclar en un tanque con el(los) otro(s) plaguicida(s) o aplicar secuencialmente con el(los) otro(s) plaguicida(s). Los insecticidas típicos incluyen, pero no se limitan a ellos: insecticidas antibióticos, tales como el allosamidín y turingiensín; insecticidas de lactona macrocíclicos, tales como el spinosad; insecticidas de avermectina tales como la abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; insecticidas de milbemicina, tales como la lepimectina, milbemectina, milbemicina oxima y moxidectina; insecticidas arsenicales, tales como el arseniato de calcio, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenito de potasio y arsenito de sodio; insecticidas botánicos, tales como la anabasina, azadirachtina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, quassia, rotenona, riania y sabadilla; insecticidas de carbamato, tales como el bendiocarb y carbaril; insecticidas de benzofuranil metilcarbamato, tales como el benfuracarb, carbofurano, carbosulfán, decarbofurán y furatiocarb; insecticidas de dimetilcarbamato, dimitán, dimetilán, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas de carbamato de oxima, tales como el alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas de metilcarbamato de fenilo, tales como el allixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; insecticidas de dinitrofenol, tales como el dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; insecticidas de flúor, tales como el hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfuramida; insecticidas formamidina, tales como el amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; insecticidas fumigantes tales como el acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracloroetano; insecticidas inorgánicos, tales como el bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; inhibidores de la síntesis de la quitina, tales como el bistriflurón, buprofezina, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón y triflumurón; mímicos de la hormona juvenil, tales como el epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; hormonas juveniles, tales como la hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; agonistas de la hormona de la muda, tales como la cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; hormonas de la muda, tales como la α -ecdisona y la ecdisterona; inhibidores de la muda, tales como el diofenolano; precocenos, tales como el precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores del crecimiento de insectos no clasificados, tales como el diciclanilo; insecticidas análogos de nereistoxina, tales como el bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; insecticidas nicotinoides, tales como la flonicamida; insecticidas de nitroguanidina, tales como la clotianidina, dinotefuran, imidacloprid y tiametoxam; insecticidas de nitrometileno, tales como el nitenpiram y la nitiiazina; insecticidas de piridilmetilamina, tales como la acetamiprida, imidacloprida, nitenpiram y tiacloprida; insecticidas organoclorados, tales como el bromo-DDT, canfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; insecticidas de ciclodieno, tales como la aldrina, bromocicleno, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfán, endrina, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzán, isodrín, keleván y mirex; insecticidas de organofosfato, tales como el bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotóxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotófos, mevinfos, monocrotófos, naled, naftalofos, fosfamidón, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; insecticidas de organotiofosfato, tales como el dioxabenzofos, fosmetilán y fentoato; insecticidas de organotiofosfato alifático, tales como el acetión, amitón, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metilo, demetón-O-metilo, demeton-S-metilo, demetón-S-metilsulfón, disulfotón, etión, etoprofos, IPSP, isotioato, malatión, metacrifos, metiloxidemetón, oxideprofos, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufos y tiometón; insecticidas de organotiofosfato de amida alifática, tales como el amiditió, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotió, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotió; insecticidas de organotiofosfato de oxima, tales como el clorfoxim, foxim y metilfoxim; insecticidas de organotiofosfato heterocíclico, tales como el azametifos, cumafos, cumitoato, dioxatió, endotió, menazón, morfotió, fosalona, piraclfos, piridafentió y quinotió; insecticidas de organotiofosfato de benzotiazina, tales como el etilazinfos y metilazinfos; insecticidas de organotiofosfato de isoindol, tales como el dialifos y fosmet; insecticidas de organotiofosfato de isoxazol, tales como el isoxatió y zolaprofos; insecticidas de organotiofosfato de pirazolopirimidina, tales como el clorprazofos y pirazofos; insecticidas de organotiofosfato de piridina, tales como el clorpirifos y clorpirifos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de pirimidina, tales como el butatiófos, diazinón, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, primidofos, pirimitato y tebutipirimfos; insecticidas de organotiofosfato de quinoxalina, tales como el quinalfos y metilquinalfos; insecticidas de organotiofosfato de tiadiazol, tales como el atidatió, litidatió, metidatió y protidatió; insecticidas de organotiofosfato de triazol, tales como el isazofos y triazofos; insecticidas de organotiofosfato de fenilo, tales como el azotoato, bromofos, etilbromofos, carbofenotió, clortiofos, cianofos, citioato, dicaptón, diclofentió, etafofos, famfur, fenclorfos, fenitrotión, fensulfotió, fentió, etilfentió, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paratió, metilparatió, fenkaptón, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; insecticidas de fosfonato, tales como el butonato y triclorfón; insecticidas de fosfonotiato, tales como el mecarfón; insecticidas etilfosfonotiato de fenilo, tales como el fonofos y tricloronat; insecticidas de fenilfosfonotiato de fenilo, tales como el cianofenfos, EPN y leptofos; insecticidas de fosforamidato, tales como el crufomato, fenamifos, fostietán, mefosfolan, fosfolan y pirimetafos; insecticidas de

fosforamidotoato, tales como el acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; insecticidas de fosfordiamida, tales como el dimefox, mazidox, mipafox y schradan; insecticidas de oxadiazina, tales como el indoxacarb; insecticidas de ftalimida, tales como el dialifos, fosmet y tetrametrina; insecticidas de pirazol, tales como el acetoprol, cienopirafeno, etiprol, fipronil, pirafuprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; insecticidas de éster piretroid, tales como la acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cialotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; insecticidas de éter de piretroid, tales como el etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofeno; insecticidas de pirimidinamina, tales como el flufenimer y pirimidifen; insecticidas de pirrol, tales como el clorfenapir; insecticidas de ácido tetrónico, tales como el espiromesifeno; insecticidas de tiourea, tales como el diafentiurón; insecticidas de urea, tales como el flucofurón y sulcofurón; e insecticidas no clasificados, tales como el closantel, crotamitón, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, flubendiamida, hidrametilnón, isoprotiolano, malonobeno, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, piridabeno, piridalilo, rafxanida, triarateno, triazamato, meptildinocap, piribencarb y cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con ácidos grasos, tales como los ácidos palmítico y pentadecanoico, así como con sales o ésteres de los mismos. Tales mezclas pueden mostrar actividad sinérgica frente a patógenos fúngicos.

Los compuestos tienen unos amplios intervalos de eficacia como fungicidas. La cantidad exacta del material activo a ser aplicada no sólo depende del material activo específico a aplicar, sino también de la acción particular deseada, las especies fúngicas a controlar y la etapa de crecimiento de las mismas, así como de la parte de la planta o de otro producto a ser puestas en contacto con el compuesto. De este modo, todos los compuestos, y las formulaciones que contienen los mismos, puede que no sean igualmente eficaces a concentraciones similares o contra las mismas especies fúngicas.

Los compuestos son eficaces en su utilización con las plantas en una cantidad que inhiba la enfermedad y que sea fitológicamente aceptable. La expresión "cantidad que inhiba la enfermedad y que sea fitológicamente aceptable" se refiere a la cantidad de un compuesto que aniquila o inhibe la enfermedad de la planta para la que se desea el control, pero que no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad será generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 ppm (partes por millón), siendo preferida de 1 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, las especies particulares de plantas, las condiciones climáticas, y similares. La dilución y la velocidad de aplicación dependerán del tipo de equipo empleado, el método y la frecuencia de aplicación deseada y las enfermedades a controlar, pero normalmente la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,01 kilogramos (kg) a aproximadamente 20 kg, de ingrediente activo (i.a.) por hectárea (ha). Como fungicida foliar, un compuesto de la presente invención se aplica normalmente a plantas en crecimiento con una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, y preferiblemente de aproximadamente 0,125 a aproximadamente 0,5, kg por hectárea.

Como protector de semillas, la cantidad de producto tóxico aplicada sobre la semilla normalmente se efectúa a una tasa de dosificación de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 gramos (g), y preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 g, por 50 kilogramos de semilla. Como un fungicida de suelo, el producto químico se puede incorporar en el suelo o aplicar a la superficie normalmente a una tasa de 0,5 a aproximadamente 20 kg, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 kg, por hectárea.

En particular, los compuestos controlan eficazmente una variedad de hongos indeseables que infectan los cultivos de plantas útiles. Se ha demostrado la actividad para varios hongos, incluidos los que causan las siguientes enfermedades de las plantas: Antracnosis del pepino (*Collatotrichum lagenarium* - COLLILA); tizón del arroz (*Pyricularia oryzae* - PYRIOR); roya de la hoja del trigo (*Puccinia recondite tritici* - PUCCRT); mildiu polvoriento del pepino (*Erysiphe cichoracearum* - ERYSCI) y mancha de la gluma del trigo (*Septoria nodorum* - LEPTNO).

Adicionalmente, los compuestos son activos contra diversos hongos que infectan a los mamíferos. Se ha demostrado la actividad para varios de tales agentes patógenos, incluidos *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, y *C. tropicalis*, *Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus neoformans*. Por otra parte, los compuestos son activos contra las cepas resistentes a los azoles.

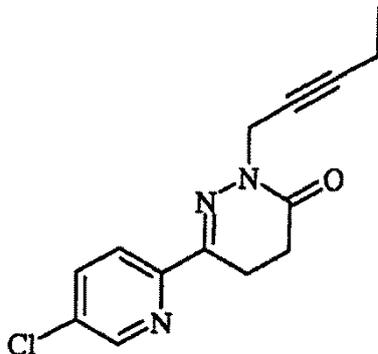
Se entenderá por los expertos en la técnica que la eficacia del compuesto en las anteriores plantas y patógenos de mamíferos demuestra la utilidad general de los compuestos como fungicidas y antifúngicos.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de esta invención y no se deben interpretar como limitación a las reivindicaciones.

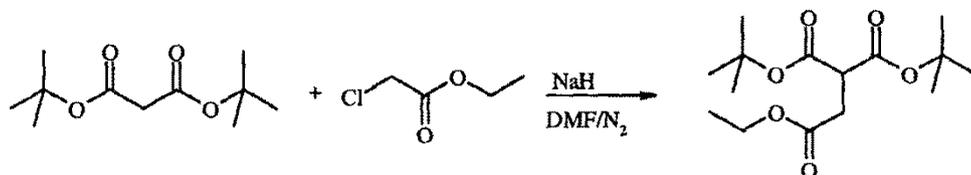
Ejemplos de preparación:

Ejemplo comparativo 1.

Preparación de 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (Compuesto 3).



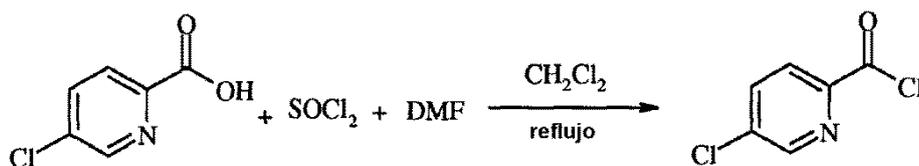
5 A. Etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-terc-butil 2-etilo



En un matraz seco de 1.000 ml, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un embudo de adición y un termómetro, se cargaron 9,3 gramos (g) de hidruro de sodio al 60% (0,231 mol) y aproximadamente 400 mililitros (ml) de dimetilformamida (DMF) seca. La suspensión se enfrió a 5°C con un baño de agua con hielo, y se añadieron gota a gota 50 g de malonato de di-*t*-butilo (0,231 mol) en aproximadamente 25 ml de DMF seca, a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura por debajo de 10°C (aproximadamente 30 minutos, se produjo desprendimiento de gases y una buena cantidad de formación de espuma). Se retiró el baño de refrigeración y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, luego se volvió a enfriar a 5°C. Luego se añadió gota a gota cloroacetato de etilo (24,7 g; 0,231 mol) en aproximadamente 25 ml de DMF, a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura por debajo de 10°C (aproximadamente 10 minutos). Se dejó que la mezcla reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante la noche, mientras que se agitaba bajo atmósfera de nitrógeno.

Se analizó una parte alícuota mediante CG, lo que indicó que el producto deseado era aproximadamente 70%, con aproximadamente 15% de producto dialquilado y 15% de producto sin alquilar. La mezcla de reacción se enfrió rápida y cuidadosamente con aproximadamente 200 ml de agua, y se extrajo con 3x100 ml de éter dietílico. El extracto de éter combinado se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se sometió a desorción ("stripping", en inglés). Se proporcionaron 63 g de un líquido amarillento que se destiló fraccionadamente a -0,5 mm de Hg. Se combinaron las fracciones puras para proporcionar 41 g de un líquido transparente e incoloro, que tenía 97% de pureza según la CG. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ¹H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 1,25 (t, 3H); 1,48 (s, 18H); 2,05 (d, 2H); 3,65 (t, 1H); 4,15 (q, 2H). La muestra se almacenó en el refrigerador y tuvo un rendimiento de 59% de producto aislado.

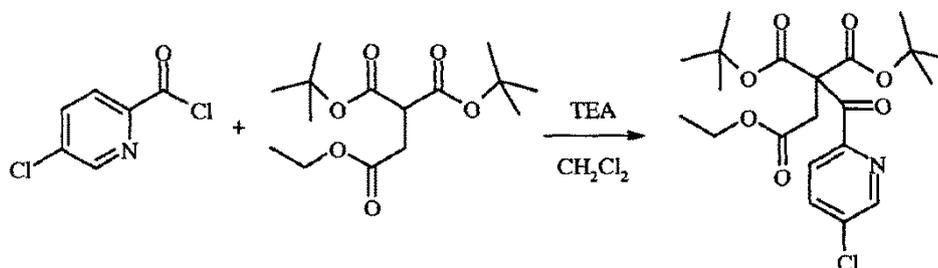
B. Cloruro de 5-cloropiridina-2-carbonilo



En un matraz seco de 250 ml de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se cargaron 5 g de ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (0,0317 mol), 100 ml de cloruro de metileno y 5 gotas de DMF como catalizador. Parte del sólido no se disolvió. A una porción se le añadió cloruro de tionilo (10 ml; 0,137 mol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante un total de 7 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se sometió a desorción hasta sequedad y se aislaron 5,1 g de un sólido blanco. Los datos de la RMN fueron los

siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,25 (t, 3H); 1,48 (s, 18H); 2,05 (d, 2H); 3,65 (t, 1H); 4,15 (q, 2H). La muestra se almacenó en el refrigerador y tuvo un rendimiento de 59% de producto aislado. La muestra se utilizó sin una purificación adicional y tuvo un rendimiento de 91% de producto aislado.

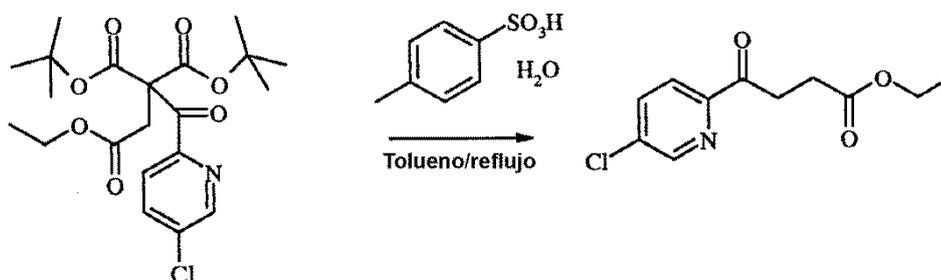
C. 1,1-di-terc-butil 2-etil-2-(5-cloropiridin-2-il)-etano-1,1,2-tricarboxilato



5

En una matraz seco de 500 ml, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un embudo de adición y un termómetro, se cargaron 8,6 g de etano-1,1,2- tricarboxilato de 1,1-di-terc-butilo 2-etilo (0,028 mol), 200 ml de cloruro de metileno y 7,9 ml de trietilamina. La solución se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente conforme se añadieron gota a gota 5,0 g de cloruro de 5-cloropiridina-2-carbonilo (0,028 mol) disueltos en aproximadamente 5 ml de cloruro de metileno, a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se analizó una parte alícuota mediante CG, lo que indicó que la reacción era esencialmente completa. Se transfirió el contenido del matraz a un embudo de decantación de 1.000 ml, y se añadieron 200 ml adicionales de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó con 2x100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se sometió a desorción para proporcionar 9,9 g de un líquido amarillo pálido que predominantemente era el producto deseado. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,25 (t, 3H); 1,48 (s, 18H); 3,50 (s, 2H); 4,15 (q, 2H); 7,85 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,6 (s, 1H). La muestra se utilizó sin una purificación adicional y tuvo un rendimiento de 80% de producto aislado.

20 D. 4-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo

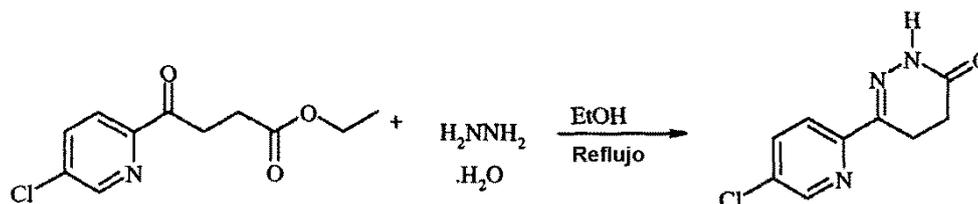


En un matraz seco de 250 ml de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se cargaron 9,9 g de 2-etil-2-(5-cloropiridin-2-il)-etano-1,1,2-tricarboxilato de 1,1-di-terc-butilo (0,0224 mol), 150 ml de tolueno y 1,0 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,0052 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, y se continuó el reflujo hasta que no se detectó material de partida mediante CG y CCF (un total de aproximadamente 5 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 3x100 ml de éter etílico, y el extracto orgánico combinado se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se sometió a desorción para proporcionar 9,2 g de un líquido oscuro que resultó ser una mezcla del producto deseado y tolueno (aproximadamente 40% de cetoéster mediante RMN). Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,30 (t, 3H); 2,80 (t, 2H); 3,60 (t, 2H); 4,20 (q, 2H); 7,85 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,70 (s, 1H). La muestra se utilizó sin una purificación adicional. Rendimiento estimado ~70%.

25

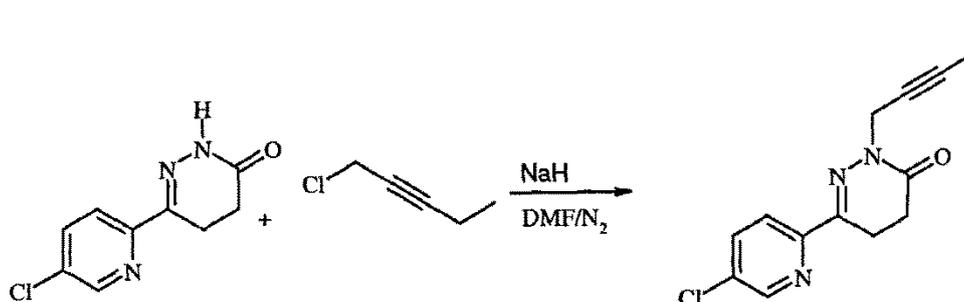
30

E. 6-(5-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona



5 En un matraz seco de 200 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se cargaron 3,7 g de 4-(5-cloropiridin-2-il)-4-oxobutanoato de etilo (0,0153 mol), 75 ml de etanol y 0,8 g de hidrato de hidrazina (0,0168 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Se analizó una parte alícuota mediante CG, lo que indicó que no quedaba material de partida, y que había un producto principal. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en aproximadamente 200 ml de agua, para proporcionar un sólido de color canela que se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y hexano, y se secó durante la noche al vacío a 40°C. Se aislaron 2,6 g de un sólido de color canela. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2,65 (t, 2H); 3,22 (t, 2H), 7,75 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,70 (bs, 1H). La muestra se almacenó en el refrigerador y tuvo un rendimiento de 81% de producto aislado.

F. 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona

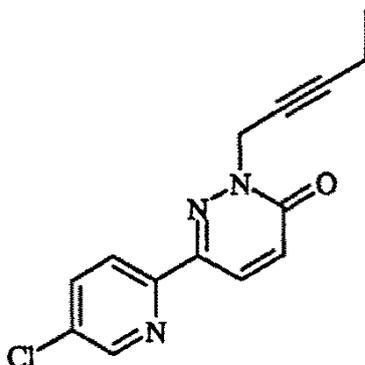


15 En una matraz de 100 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, se cargaron 200 miligramos (mg) de 6-(5-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (0,95 mmol), 3,8 mg de hidruro de sodio al 60% (dispersión en aceite) (0,95 mmol) y 20 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de 0,1 ml de cloruro de pentinilo (0,95 mmol) en aproximadamente 5 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a la mañana siguiente se analizó mediante CCF y CG. No quedaba ningún material de partida, y se formó un producto nuevo. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 100 ml de agua, y se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. El extracto de éter combinado se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se sometió a desorción para proporcionar 240 mg de un sólido de color canela con un rendimiento de 92% de producto aislado.

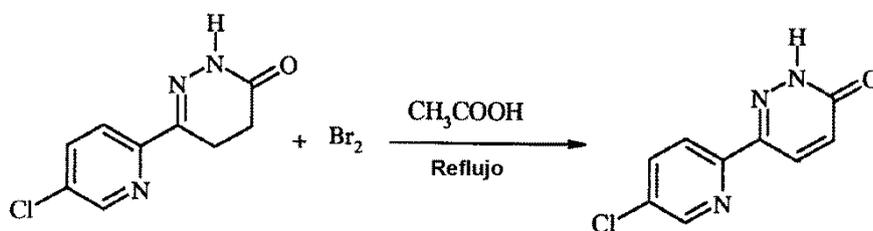
25 Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,50 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 2

Preparación de 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inilpiridazin-3(2H)-ona (Compuesto 8, método I).



A. 6-(5-cloropiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona



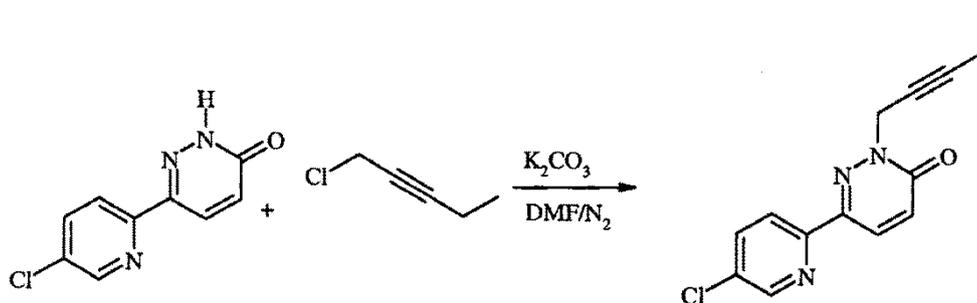
5

En un matraz seco de 100 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, se cargaron 2,0 g de 6-(5-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (0,00955 mol) y aproximadamente 25 ml de ácido acético glacial (parte del sólido no se disolvió). A una porción se le añadió bromo (0,5 ml; 0,00955 mol), y la mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo. Después de aproximadamente 15 minutos a reflujo, se difuminó el color. Se analizó una parte alícuota mediante CCF, lo cual reveló que no quedaba material de partida, y se formó un producto principal. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 300 ml de agua, y se agitó para proporcionar un sólido de color canela que se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua y hexano, y se secó al vacío a 40°C durante la noche. Se aislaron 1,9 g de un producto sólido de color canela. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (DMSO d-6, TMS=0 ppm) 7,10 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,11 (d, 1H) 8,70 (d, 1H); 13,4 (bs, 1H). La muestra tuvo un rendimiento de 96% de producto aislado.

10

15

B.



20

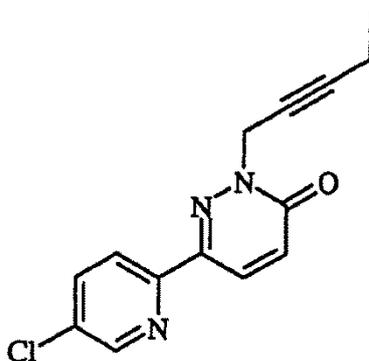
25

En un matraz de 100 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, se cargaron 150 miligramos (mg) de 6-(5-cloropiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (0,72 mmol), 200 mg de carbonato de potasio (1,44 mmol) y 20 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de 82 mg de cloruro de pentinilo (0,8 mmol) en aproximadamente 2 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a la mañana siguiente se examinó mediante CCF y CG. No quedó material de partida, y se formó un producto nuevo. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 100 ml de agua, y se extrajo con 3x50 ml de éter etílico. El extracto de éter combinado se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se sometió a desorción para proporcionar 175 mg de un sólido de color canela. Los datos

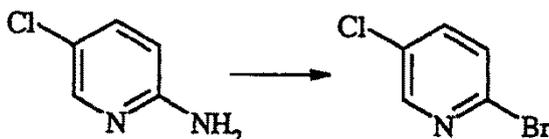
de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,50 (s, 1H). La muestra tuvo un rendimiento de 89% de producto aislado y tenía una pureza >95% según la CG.

Ejemplo comparativo 3

- 5 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inilpiridazin-3(2H)-ona (Compuesto 8, método II).

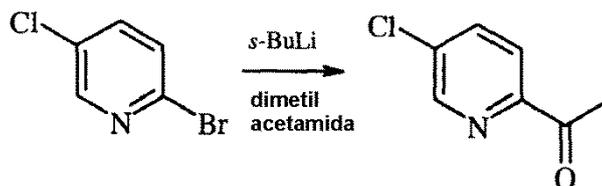


A. 2-bromo-5-cloropiridina



10 Un matraz de 1.000 ml de tres bocas, de fondo redondo, se equipó con un agitador accionado por aire, un termómetro y un embudo de adición. El embudo de adición se taponó con un adaptador de entrada conectado a un separador de retrosucción de un litro que estaba en comunicación con dos separadores por lavado con una solución de sulfito de sodio al 7%. El matraz se cargó con 280 ml de HBr concentrado (48%). Se añadió en pequeñas porciones 2-amino-5-cloropiridina (42,4 gramos, 329 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no excediera de 28°C. Para enfriar la mezcla de reacción a 5°C se utilizó un baño de hielo/sal y se añadió bromo (45 ml, d=3,1 g/ml, 15 87,5 mmol) en porciones tales que la temperatura no excediera de 10°C. Después de cinco minutos de agitación, la temperatura se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (56,8 gramos, 820 mmol) en aproximadamente 130 ml de agua, durante 90 minutos, a una velocidad tal que la temperatura de reacción no excediera de 10°C. Durante la adición se observó el desprendimiento de bromo y nitrógeno gaseosos. La mezcla de 20 reacción se dejó en agitación durante una hora a 5-10°C. Luego, se añadió gota a gota NaOH acuoso al 50% (d=1,52 g/ml, aproximadamente 160 ml), durante 90 minutos, a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera de 10°C. La suspensión de reacción básica se extrajo con 600 ml de éter (parte del sólido no cristalino no se disolvió y se eliminó con el agente de secado mediante filtración). El extracto de éter se enfrió en un baño de agua con hielo y se lavó con 200 ml de una solución saturada de bisulfito de sodio hasta la neutralidad de un papel de yoduro de almidón. El extracto orgánico se lavó con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida para producir un sólido volátil. El baño de agua se mantuvo por 25 debajo de 30°C durante la desorción. El producto puede desaparecer si se seca en una estufa de vacío. El rendimiento fue de 57,2 gramos y la pureza fue de 95% según la CG. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 7,20 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,45 (s, 1H).

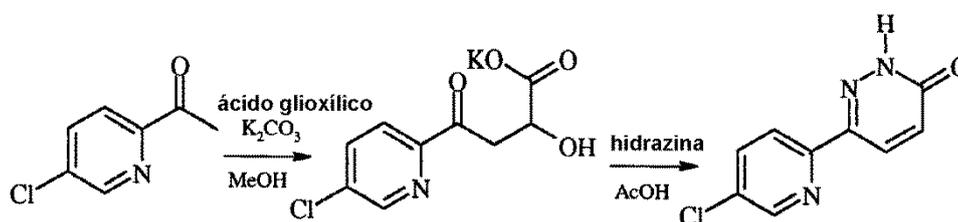
B. 2-acetil-5-cloropiridina



30 Un matraz de dos litros de 4 bocas se equipó con un agitador accionado por aire situado en la parte superior, un termómetro de baja temperatura y un embudo de adición de 250 ml. El sistema de reacción se purgó con nitrógeno durante la noche. En el embudo de adición se cargó con una cánula una solución 1,3M de *s*-butil-litio (222 ml, 0,289 mol) en ciclohexano. Se cargaron en el matraz 2-bromo-4-cloropiridina (57,72 g; 0,30 mol) y 600 ml de éter anhidro,

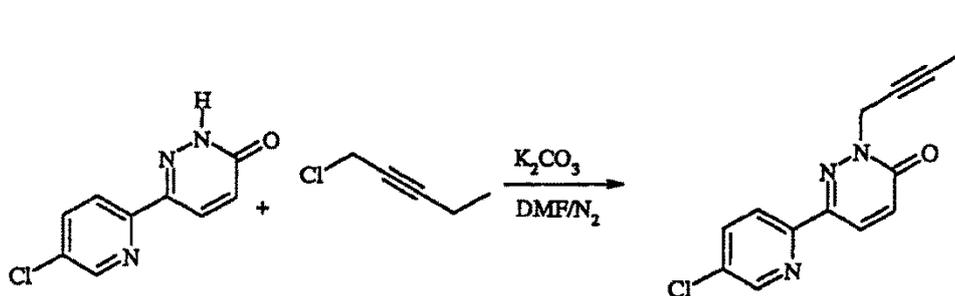
y luego se enfrió en un baño de acetona/hielo seco. La temperatura de la suspensión resultante era -76°C . Se añadió gota a gota el *s*-butil-litio a una velocidad adecuada para mantener la temperatura a -74°C o menor. La adición precisó 1,5 horas. Cuando se completó la adición, el embudo de adición se enjuagó con 20 ml de éter anhidro, luego se cargó con 30,7 ml de dimetilacetamida (0,330 mol) y 30 ml de éter anhidro. Diez minutos después de la finalización de la adición de *s*-butil-litio, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota la solución de dimetilacetamida, manteniendo de nuevo la temperatura a -74°C o menos. Esta adición precisó aproximadamente 40 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a -76°C durante una hora después de que se completara la adición de dimetilacetamida, luego se retiró el baño y se dejó que la temperatura se calentara a -30°C . A esta temperatura se substituyó el baño frío, y la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 200 ml de HCl 3N. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Se separó la capa de éter, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se suspendió con un equivalente en peso de gel de sílice, se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante era de color naranja. El producto se volvió a cristalizar a partir de hexano para proporcionar 29,35 g de producto en forma de un sólido de color naranja/canela. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 2,70 (s, 3H); 7,85 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,63 (s, 1H).

C. 6-(5-cloro-2-piridil)-piridazin-3-ona



En una suspensión de 5,05 g de 2-acetil-5-cloropiridina (32,4 mmol) en 36 ml de metanol a temperatura ambiente, se añadieron 60 ml de agua y 4,8 g de ácido glioxílico al 50% (32,4 mmol). Se añadió cuidadosamente (formación de espuma) carbonato de potasio (8,96 g, 2 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. Al día siguiente, la suspensión se sometió parcialmente a desorción en un evaporador rotativo para eliminar el metanol (temperatura máxima del baño 30°C). La suspensión se transfirió a un embudo de separación y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase acuosa se transfirió de nuevo a un matraz de fondo redondo y se trató cuidadosamente con 13,7 ml de ácido acético (formación de espuma), seguido de 1,9 g de hidrato de hidrazina (38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Ésta se volvió muy oscura. Durante el enfriamiento se añadió cuidadosamente carbonato de potasio hasta que el pH fue 7. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró y se lavó con agua. Los materiales sólidos se secaron en una estufa de vacío a 50°C . El producto fue 4,13 g de un sólido fino negro. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$, TMS=0 ppm) 7,10 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 13,4 (bs, 1H). El rendimiento de piridazinona fue de 61%.

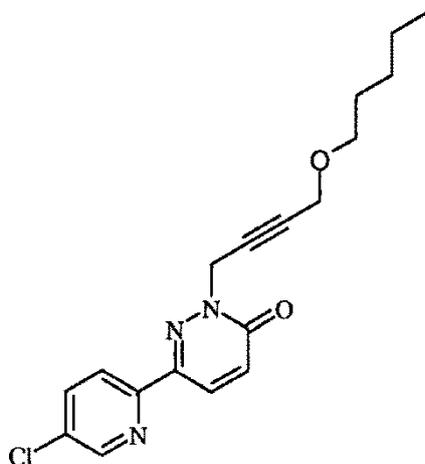
D. 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-pent-2-inilpiridazin-3(2H)-ona



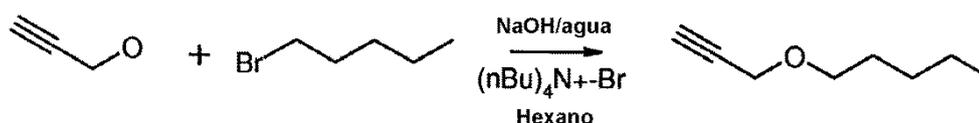
Como en el Ejemplo 2 B.

Ejemplo comparativo 4

6-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(pentiloxi)but-2-inil]piridazin-3(2H)-ona (Compuesto 9).



A. 3-(pentiloxi)prop-1-ino

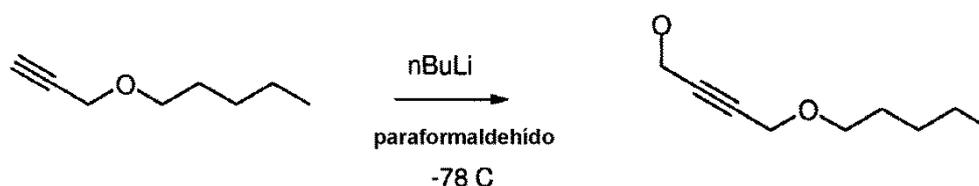


5

En un matraz de 500 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y un termómetro, se cargaron 140 gramos (g) de hidróxido de sodio en agua al 50% (1,75 mol), 1,88 g de bromuro de tetrabutilamonio (5,83 mmol) y 120 ml de hexano seco. La mezcla de reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de 13 g (0,232 moles) de alcohol de propargilo y 43,16 ml (0,35 moles) de bromuro de n-pentilo. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se formaron dos fases cuando se detuvo la agitación. La fase superior (orgánica) se recogió por medio de un embudo de separación, y este material se destiló a presión atmosférica. Se combinaron las fracciones más puras para proporcionar 28,2 g de un líquido amarillo pálido transparente que era congruente con la molécula diana tras análisis mediante RMN de ^1H . Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0,95 (m, 3H); 1,33 (m, 4H); 1,55 (m, 2H); 2,40 (s, 1H); 3,50 (m, 2H); 4,15 (s, 2H).

15

B. 4-(pentiloxi)but-2-in-1-ol



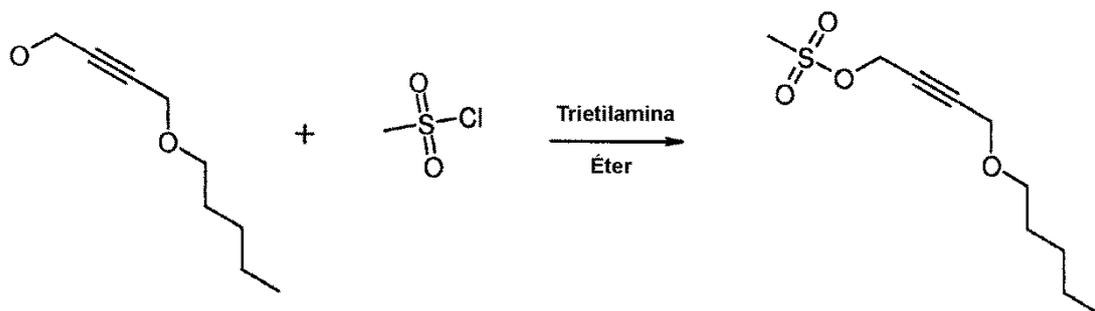
20

En una matraz de 500 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, se cargaron 10 gramos (g) de 3-(pentiloxi)prop-1-ino (0,72 mmol) y 140 ml de éter etílico seco. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C con agitación, seguido de la adición gota a gota de 37,5 ml (60 mmol) de una solución 1,6M de n-butil-litio en hexano. Se ajustó la temperatura a 0°C y se añadieron 5,4 g (180 mmol) de paraformaldehído sólido. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió éter y agua, y se separó la capa de éter, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo vacío en un evaporador rotativo. Se aislaron 9,44 g de un líquido incoloro que era congruente con la estructura deseada tras análisis mediante RMN de ^1H a 300 MHz.

25

Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0,95 (m, 3H); 1,35 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 2,6 (bs, 1H); 3,50 (m, 4H); 4,15 (s, 2H).

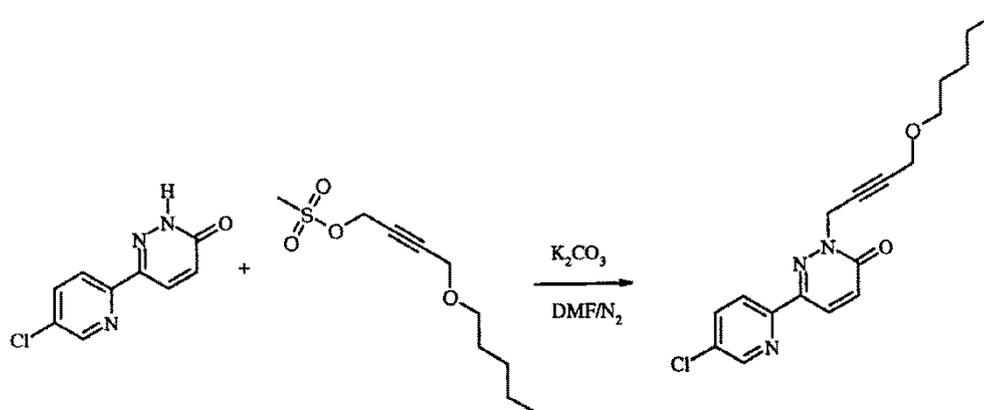
C. Metanosulfonato de 4-(pentiloxi)but-2-inilo



En una matraz de 300 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, se cargaron 7,42 gramos (g) de 4-(pentiloxi)but-2-in-1-ol (0,45 mmol), 70 ml de éter etílico seco y 6,8 g (68 mmol) de trietilamina anhidra. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C con agitación, seguido de la adición gota a gota de 4,95 g (43 mmol) de cloruro de metanosulfonylo en 7 ml de éter etílico. Se ajustó la temperatura a 0°C y se añadieron 5,4 g (180 mmol) de paraformaldehído sólido. Luego, la mezcla se agitó a 10-15°C durante 6 horas, después se diluyó con otros 40 ml de éter y 70 ml de agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se concentró bajo vacío en un evaporador rotativo. Se aislaron 9,5 g de un líquido transparente e incoloro que era congruente con la estructura deseada tras análisis mediante RMN de ¹H a 300 MHz.

Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ¹H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0,90 (m, 3H); 1,35 (m, 4H); 1,55 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 4,20 (s, 2H); 4,90 (s, 2H).

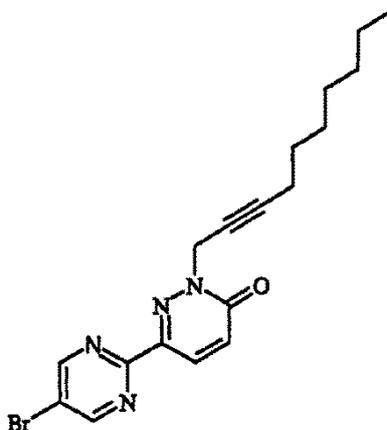
D. 6-(5-cloropiridin-2-il)-2-[4-(pentiloxi)but-2-inil]piridazin-3(2H)-ona



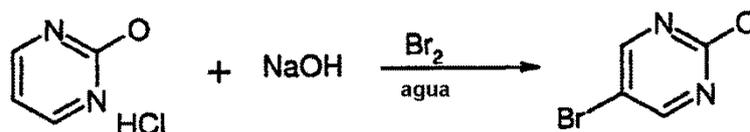
En una matraz de 100 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno, se cargaron 2,13 gramos (g) de 6-(5-cloropiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (10,3 mmol), 2,20 g de carbonato de potasio (16 mmol) y 50 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de 2,54 g de metanosulfonato de 4-(pentiloxi)but-2-inilo (10,8 mmol) en aproximadamente 5 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y a la mañana siguiente se analizó mediante CCF y CG. No quedó material de partida, y se formó un producto nuevo. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 100 ml de agua, y se extrajo con 3x50 ml de éter etílico. El extracto de éter combinado se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, y se sometió a desorción para dar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron a vacío en un evaporador rotativo para proporcionar 1,3 g de un sólido blanco. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ¹H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 0,90 (m, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,55 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).

Ejemplo de la invención 1.

6-(5-bromopirimidin-2-il)-2-dec-2-inilpiridazin-3(2H)-ona (Compuesto 34).



A. 5-bromopirimidin-2-ol

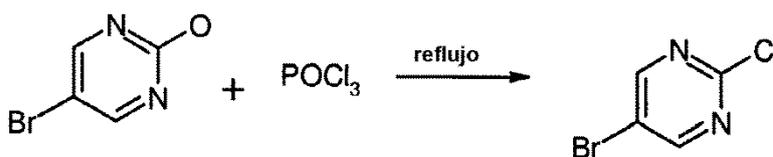


5

En un matraz de 500 ml de 3 bocas, equipado con un agitador magnético, un embudo de adición y un termómetro, se cargaron 6,63 gramos (g) de clorhidrato de pirimidin-2-ol (50 mmol) y 250 ml de agua. Luego, se añadieron 8,33 ml (50 mmol) de NaOH acuoso 6M, seguido de la adición gota a gota de 9,0 g (56 mmol) de bromo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron unas pocas gotas de una solución de bisulfito de sodio para descargar el bromo residual, luego se sometió a desorción hasta sequedad. El residuo se disolvió en etanol caliente, se filtró y se sometió a desorción para proporcionar 5,75 g de un sólido que era congruente con el compuesto del título tras análisis mediante RMN. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (DMSO d-6, TMS=0 ppm) 8,45 (s, 2H);

10

B. 5-bromo-2-cloropirimidina

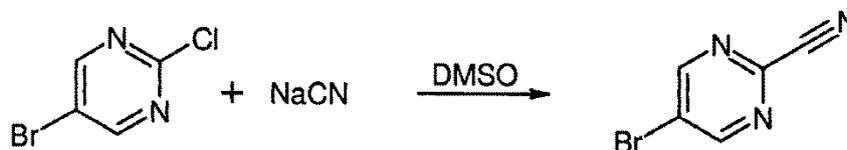


15

En una matraz de 100 ml de 1 boca, equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un termómetro, se cargaron 5,75 gramos (g) de 5-bromopirimidin-2-ol (32,8 mmol) y 50 ml de oxiclورو de fósforo. La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, y se concentró bajo vacío en un evaporador rotativo. Se aislaron 6,3 g de un sólido blanco que era congruente con el compuesto del título tras el análisis mediante RMN. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl3, TMS=0 ppm) 8,70 (s, 2H);

20

C. 5-bromo-2-cloropirimidina



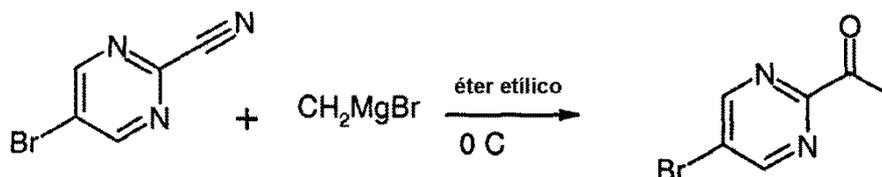
25

En una matraz de 50 ml de 1 boca, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro, se cargaron 3,16 gramos (g) de 5-bromo-2-cloropirimidina (16,3 mmol) y 20 ml de dimetilsulfóxido anhidro. La solución se enfrió a -5°C (se comenzó a congelar) y a una porción se le añadió el cianuro de sodio (0,8 g, 16,3 mmol). Se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante otras 3 horas. Luego, la solución se

vertió en ~100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró bajo vacío en un evaporador rotativo. La cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) proporcionó 0,85 g de un sólido blanco que era congruente con el compuesto del título tras análisis mediante RMN. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 8,95 (s, 2H).

5

D. 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona

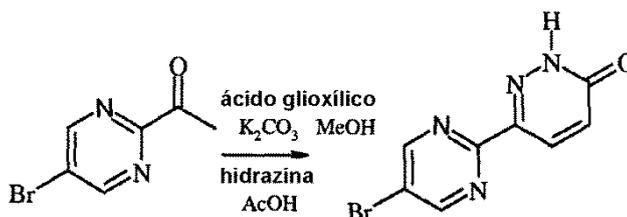


En una matraz de 50 ml de 1 boca, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro, se cargaron 0,68 gramos (g) de 5-bromo-pirimidina-2-carbonitrilo (3,7 mmol) y 20 ml de éter anhidro. La solución se enfrió a ~0°C, y se añadieron gota a gota 1,1 ml (3,3 mmol) de la solución de bromuro de metilmagnesio 3,0M en éter. Se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y se enfrió rápidamente con una solución acuosa de cloruro de amonio. Se extrajo con 3x50 ml de éter y se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío en un evaporador rotativo. El producto en bruto obtenido de este modo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano, y proporcionó 0,22 g de un sólido blanco que era congruente con el compuesto del título tras análisis mediante RMN. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2,75 (s, 3H); 9,00 (s, 2H).

10

15

E. 6-(5-bromopirimidin-2-il)piridazin-3(2H)-ona

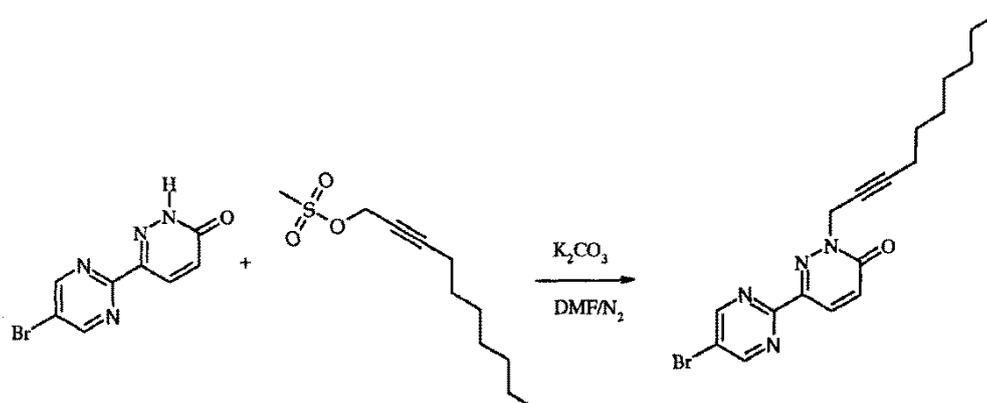


En un matraz de 50 ml de 1 boca, equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno y un termómetro, se cargaron 0,22 gramos (g) de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona (1,09 mmol), 0,17 g (1,1 mmol) de ácido glioxílico y 2,5 ml de metanol y 2,5 ml de agua. A esta solución se añadieron 0,3 g (2,2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, el metanol se concentró a vacío en un evaporador rotativo, y la solución acuosa resultante se lavó dos veces con 5 ml de cloruro de metileno. Luego, a la solución acuosa se le añadieron 0,6 ml de ácido acético y 0,07 g (1,4 mmol) de monohidrato de hidrazina. Esta solución se sometió a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió a 5°C. Se recogió el sólido resultante mediante filtración a vacío para proporcionar 30 mg de un sólido marrón que era congruente con el compuesto diana tras análisis mediante RMN. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl₃, TMS=0 ppm) 2,75 (s, 3H); 9,00 (s, 2H).

20

25

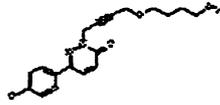
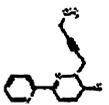
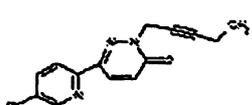
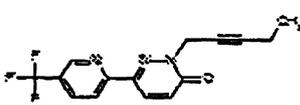
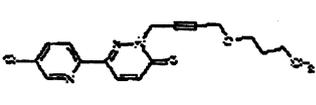
F. 6-(5-bromopirimidin-2-il)-2-dec-2-inilpiridazin-3(2H)-ona



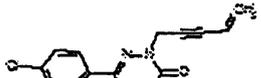
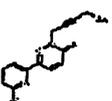
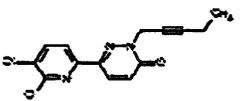
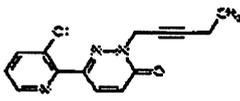
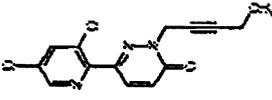
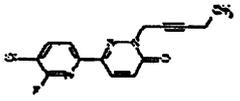
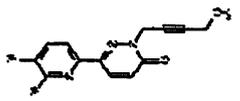
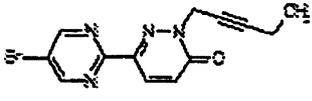
30

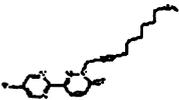
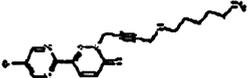
En un matraz de 20 ml de 1 boca, equipado con un agitador magnético y una entrada de nitrógeno, se cargaron 30 miligramos (mg) de 6-(5-bromopirimidin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (0,12 mmol), 33 mg de carbonato de potasio (0,24 mmol) y 5 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición, en una porción, de 100 mg de metanosulfonato de dec-2-inilo (0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 10 ml de agua, y se extrajo con 3x10 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó, y se sometió a desorción para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo/80% de hexanos). Se combinaron las fracciones puras y se concentraron bajo vacío en un evaporador rotativo para proporcionar 6 g de un sólido blanco congruente con el compuesto del título tras análisis mediante RMN. Los datos de la RMN fueron los siguientes: RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (m, 3H); 1,25 (m, 6H); 1,60-1,65 (m, 4H); 2,15 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 9,00 (s, 2H).

Compuesto	ESTRUCTURA	Método de preparación	RMN de protón
1		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,20 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 2,65 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,30 (m, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).
2		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,25 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,15 (d, 1H).
3		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,50 (s, 1H).
4		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,20 (t, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,80 (d, 1H); 8,10 (d, 1H).
5		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,55 (m, 1H).
6		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 7,85 (s, 1H); 8,50 (s, 1H).
7		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,15 (m, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 4,60 (s, 2H); 7,90 (s, 1H).
8		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,50 (s, 1H).

Compuesto	ESTRUCTURA	Método de preparación	RMN de protón
9		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (m, 3H); 1,30 (m, 4H); 1,55 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
10		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (m, 3H); 1,20-1,60 (m, 8H); 2,25 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,70 (d, 1H).
11		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,70 (d, 1H).
12		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (m, 3H); 1,15-1,60 (m, 10H); 2,25 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,80 (t, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,65 (d, 1H).
13		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (m, 3H); 1,15-1,70 (m, 10H); 2,20 (m, H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,80 (t, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,40 (d, 1H); 8,60 (s, 1H).
14		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,60 (s, 1H).
15		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,10 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,35 (m, 2H); 8,90 (s, 1H).
16		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (t, 3H); 1,35 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).

Compuesto	ESTRUCTURA	Método de preparación	RMN de protón
17		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (t, 3H); 1,35 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,55 (t, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
18		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (t, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,50 (t, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
19		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 2,50 (m, 2H); 3,55 (t, 2H); 4,00 (d, 2H); 5,10 (s, 2H); 5,15 (dd, 2H); 5,90 (m, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
20		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (t, 3H); 1,30 (m, 6H); 1,56 (m, 4H); 3,45 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
21		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (t, 3H); 1,35 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
22		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,90 (t, 3H); 1,60 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
23		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (m, 6H); 1,10 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,70 (m, 1H); 3,55 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).

Compuesto	ESTRUCTURA	Método de preparación	RMN de protón
24		Como en el ejemplo comparativo 4	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (t, 3H); 1,25 (m, 8H); 1,55 (m, 2H); 3,50 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,55 (s, 1H).
25		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 5,10 (s, 2H); 5,50 (d, 1H); 5,70 (m, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,60 (s, 1H).
26		Como en el ejemplo comparativo 3	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,70-0,76 (m, 4H); 1,30 (m, 1H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,60 (s, 1H).
27		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,35 (d, 1H).
28		Como en el ejemplo comparativo 2	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H).
29		Como en el ejemplo comparativo 2	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,60 (d, 1H).
30		Como en el ejemplo comparativo 2	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,85 (m, 2H); 8,55 (s, 1H).
31		Como en el ejemplo comparativo 2	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).
32		Como en el ejemplo comparativo 2	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,15 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 4,95 (s, 2H); 7,00 (d, 1H); 7,90 (t, 1H); 8,10 (dd, 1H); 8,20 (d, 1H).
33		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 1,10 (t, 3H); 2,20 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,10 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,95 (s, 2H).

Compuesto	ESTRUCTURA	Método de preparación	RMN de protón
34		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (m, 3H); 1,25 (m, 6H); 1,60-1,65 (m, 4H); 2,15 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 9,00 (s, 2H).
35		Como en el ejemplo comparativo 1	RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3 , TMS=0 ppm) 0,85 (m 3H); 1,30 (m, 4H); 1,60-1,65 (m, 4H); 3,45 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,95 (s, 2H).

Los siguientes ejemplos prácticos ilustran diversos aspectos de la invención y no se deben interpretar como una limitación a las reivindicaciones.

Ejemplos prácticos

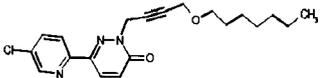
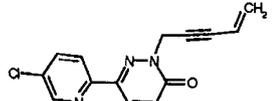
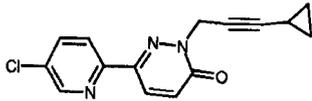
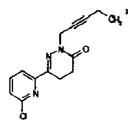
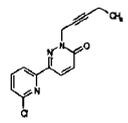
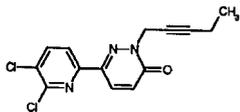
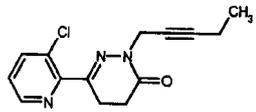
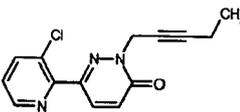
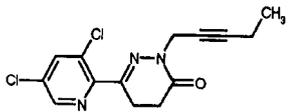
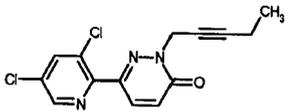
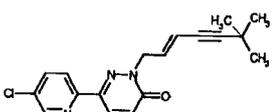
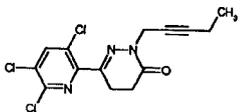
5 Ejemplo 1. Inhibición de la Δ -9 desaturasa de ácido graso.

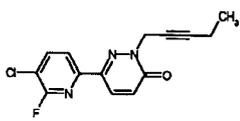
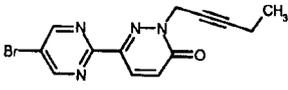
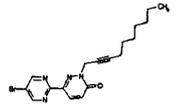
Para preparar la enzima Δ -9 desaturasa microsomal de ácido graso se utilizó el siguiente método. Dos matraces de 250 ml, conteniendo cada uno 100 ml del medio glucosa-extracto de levadura (0,4% de extracto de levadura y 2% de glucosa), se inocularon con la cepa 12341 de *Saccharomyces cerevisiae* obtenida en la American Type Culture Collection, y se cultivaron durante 48 horas a 30°C con agitación a 250 rpm. Las células se utilizaron para inocular un matraz de 4 litros que contenía 3,6 litros del medio. Se cultivaron las células a 30°C con agitación suave a 90 rpm durante 24 h. Se centrifugaron las células a 2.500 g durante 5 min. a 4°C, el sedimento celular se lavó dos veces mediante una suspensión en agua helada y re-centrifugación, y luego se volvió a suspender en un volumen igual de un tampón de fosfato de potasio 0,1M frío, pH 7,2. Se lisaron las células mediante homogeneización en una prensa French a una presión de salida de 124,10 MPa (18.000 psi), y el producto homogeneizado se centrifugó a 8.000 g durante 20 min. a 4°C. El líquido sobrenadante se filtró a través de un tapón de lana de vidrio para eliminar la capa lipídica flotante y luego se centrifugó a 100.000 g durante 90 min. a 4°C, y el sedimento microsomal resultante se suspendió en 10 ml de un tampón de fosfato de potasio 0,1M enfriado con hielo, pH 7,2, utilizando un homogeneizador Dounce para proporcionar una concentración de proteína de aproximadamente 10 mg/ml. El preparado se congeló en forma de partes alícuotas en hielo seco/metanol y se almacenó a -80°C.

Se realizaron unos ensayos de la Δ -9 desaturasa de ácido graso midiendo la desaturación de ^{14}C -palmitoil-CoA a ácido ^{14}C -palmitoleico, utilizando 0,5 ml de mezclas de reacción que contenían un tampón de fosfato de potasio 0,1M, pH 7,2, 1 mM de NADH y 26 μM de ^{14}C -palmitoil-CoA (0,028 μCi por ensayo) en tubos de cultivo de vidrio de 13x100 mm. Los compuestos se añadieron en forma de 5 μl de una solución en dimetilsulfóxido (DMSO), y se ensayaron en unas series de diluciones dobles. Los reactivos se añadieron en los tubos de cultivo en hielo, y el preparado enzimático microsomal (0,2 mg de proteína) se añadió en último lugar. Los tubos se incubaron con una agitación vigorosa a 200 rpm y a 30°C durante 5 min., luego se detuvo la reacción mediante la adición de 0,5 ml de hidróxido de potasio al 10% en metanol/agua (90:10, v/v). Se taparon los tubos y se saponificaron mediante calentamiento a 80°C durante 30 min. Se añadió a cada tubo HCl 6M (0,5 ml), seguido de 0,5 ml de ciclohexano. Los tubos se sometieron a un mezclado vigoroso y se centrifugaron brevemente a 2.000 rpm para facilitar la separación de las fases. Se eliminó la capa superior de ciclohexano y se analizaron 100 μl mediante HPLC en una columna Supelcosil LC-18 (25x4,6 mm) con metanol-agua-ácido fosfórico (90:9,9:0,1, en volumen) como fase móvil a un caudal de 1 ml/min. Para determinar la cuantía de radiactividad en las fracciones de ácido palmítico y palmitoleico se utilizó un detector Packard A120 RAM. El porcentaje de inhibición de la desaturación se determinó comparando la producción de ácido palmitoleico en los ensayos que contenían el compuesto de ensayo, con la producción en los ensayos que sólo contenían DMSO. A partir de las curvas de dosis-respuesta se determinó la concentración del compuesto de ensayo que inhibía en un 50% (I50) la producción de ácido palmitoleico. En la Tabla I se presentan los valores de I50 para los compuestos.

Tabla 1. Inhibición de la Δ -9 desaturasa de ácido graso.

Estructura	I50 (μ g/ml)
	0,027
	0,033
	<0,039
	0,008
	0,009
	0,018
	0,01
	0,017
	0,066
	0,039
	0,152

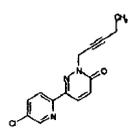
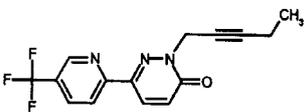
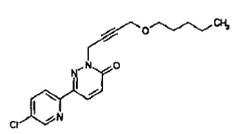
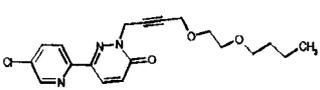
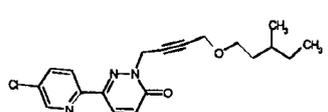
	0,027
	0,016
	0,135
	>40
	16,82
	0,081
	>40
	>40
	>40
	>40
	>40
	>40

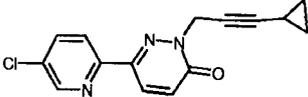
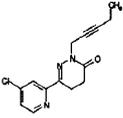
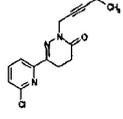
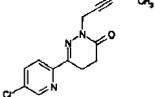
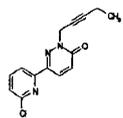
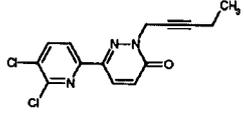
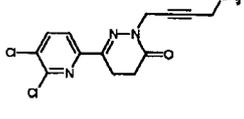
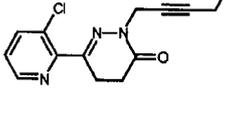
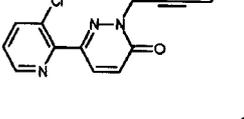
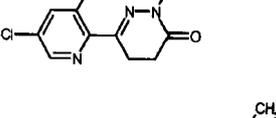
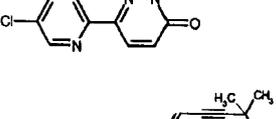
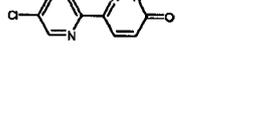
	0,029
	1,21
	0,034
	0,016

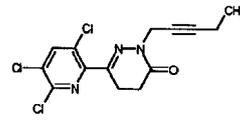
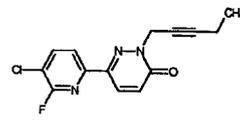
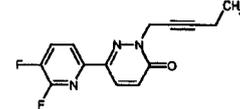
Ejemplo 2. Actividad frente a patógenos de las plantas.

5 Se utilizó un medio de crecimiento de glucosa-base nitrogenada de levadura, que consistía en 20 g de glucosa, 3 g de K₂HP0₄, 3 g de KH₂PO₄ y 6,7 g de base nitrogenada de levadura (sin aminoácidos), por litro de agua. Se prepararon unas series de dilución del compuesto de ensayo en 100 µl de partes alícuotas de medio YMP en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los pocillos se inocularon con 100 µl de una suspensión de esporas de *Colletotrichum lagenarium* (COLLLA) o *Pyricularia oryzae* (PYRIOR) preparada en el medio YMP a razón de 2x10⁵ esporas por ml, y se incubaron a 25°C durante 72 h, antes de evaluar el crecimiento mediante la lectura de las placas en un lector de placas NepheloStar. Se calcularon los valores de EC50 (concentraciones requeridas para una inhibición del crecimiento de 50%) a partir de las curvas de dosis-respuesta. En la Tabla 2 se muestran los valores de EC50 para fungitoxicidad de los compuestos frente a COLLLA y PYRIOR.

Tabla 2. Actividad frente a hongos patógenos de las plantas.

Estructura	EC50 COLLLA (µg/ml)	EC50 PYRIOR (µg/ml)
	0,113	0,0474
	0,758	0,674
	0,007	0,192
	0,033	0,05
	1,16	0,284

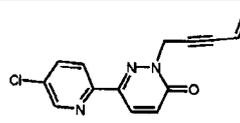
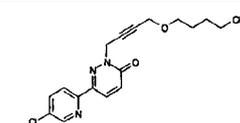
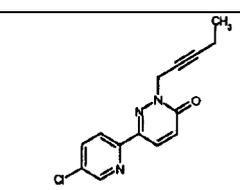
	0,092	0,062
	5,75	5,52
	3,4	1,01
	0,194	0,021
	1	1,4
	0,0537	0,0371
	0,036	0,031
	>40	33
	>40	>40
	8	3,47
	13,6	4,42
	>40	8,11

	8,71	5,75
	0,048	0,0236
	1,81	0,163

Ejemplo 3. Actividad frente a *Candida albicans*.

5 Se prepararon unas series de dilución doble del compuesto en 100 μ l de partes alícuotas de medio RPMI en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los pocillos se inocularon con 100 μ l de una suspensión de células de *C. albicans* a razón de 10^4 células/ml, y se incubaron a 35°C durante 48 h. El crecimiento se cuantificó mediante la lectura de las placas en un espectrofotómetro a 490 nm y se calcularon los valores de EC50 a partir de las curvas de dosis-respuesta. En la Tabla 3 se muestran los valores de EC50 para fungitoxicidad de los compuestos frente a COLLILA y PYRIOR.

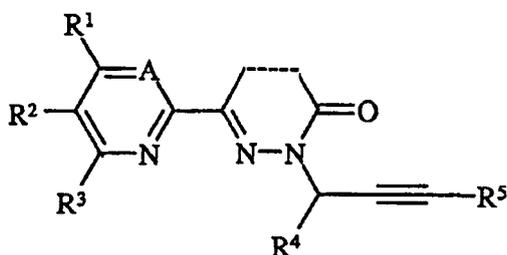
Tabla 3. Actividad frente a *Candida albicans*

Estructura	EC50 (μ g/ml)
	0,091
	0,176
	0,210

10

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula



5 en donde

A representa un átomo de N;

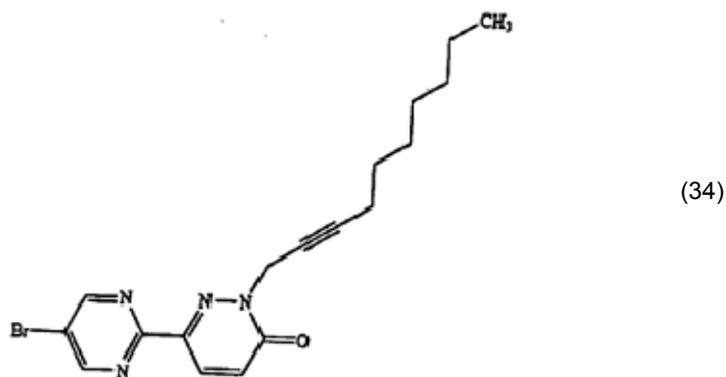
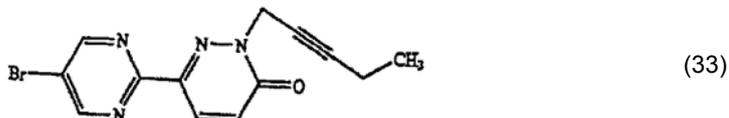
----- representa un simple o un doble enlace;

10 R¹, R² y R³ representan, independientemente, un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo haloalquilo de C₁-C₆, un grupo haloalcoxi de C₁-C₆, un grupo haloalquiltio de C₁-C₆, un grupo fenilo no sustituido o sustituido, o un grupo fenoxi no sustituido o sustituido;

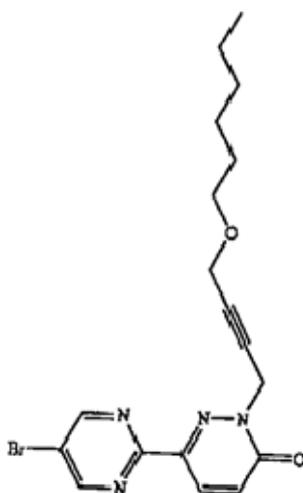
R⁴ representa un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo de C₁-C₆; y

15 R⁵ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈, un grupo alquenilo de C₂-C₈, un grupo alquinilo de C₂-C₈, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo haloalquilo de C₁-C₈, un grupo haloalquenilo de C₂-C₈, un grupo haloalquinilo de C₂-C₈ o un grupo haloalcoxi de C₁-C₈.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre



o



(35)

- 3.- Una composición fungicida, que comprende una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en mezcla con un adyuvante o un vehículo agrícolamente aceptables.
- 4.- Un método para controlar un hongo, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 al hongo, el suelo, la planta, la raíz, el follaje, la semilla o el sitio en los que se ha de evitar la infestación, o al medio de crecimiento de dicho hongo, en donde el hongo o el sitio no están en un cuerpo humano o animal.
- 5
- 5.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en un método para controlar un hongo, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de dicho compuesto al hongo o al sitio en los que se ha de evitar la infestación.
- 10
- 6.- Un método para controlar hongos de descomposición de la madera, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 al hongo, el suelo, la planta, la raíz, el árbol, el follaje, la semilla o el sitio en los que se ha de evitar la infestación, o al medio de crecimiento de dicho hongo.
- 7.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en un método para controlar un patógeno fúngico que puede infectar a los mamíferos, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de dicho compuesto, siendo el patógeno fúngico seleccionado entre el grupo que consiste en las especies de *Candida*, especies de *Aspergillus*, especies de *Fusarium*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Microsporium* y especies de *Tricophyton*.
- 15
- 8.- Un método de conservación de la madera, que comprende aplicar a la madera una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2.
- 20
- 9.- Un método para controlar organismos fitopatógenos, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 a uno del hongo, el suelo, la planta, la raíz, el árbol, el follaje, la semilla, el sitio en los que se ha de evitar la infestación, y al medio de crecimiento del organismo fitopatógeno, siendo el organismo fitopatógeno seleccionado entre el grupo que consiste en *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, especies de *Helminthosporium*, especies de *Fusarium*, *Alternaria solani*, *Septoria nodorum*, especies de *Sclerotinia*, *Sphaerotheca fuliginea*, especies de *Cercospora*, *Uncinula necator* y *Podosphaera leucotricha*, en donde el hongo o el sitio no están en un cuerpo humano o animal.
- 25
- 10.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para uso en un método para controlar organismos fitopatógenos, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de dicho compuesto al hongo o al sitio en los que se ha de evitar la infestación, siendo el organismo fitopatógeno seleccionado entre el grupo que consiste en *Pyricularia oryzae*, *Colletotrichum lagenarium*, *Erysiphe graminis*, *Puccinia recondita*, especies de *Helminthosporium*, especies de *Fusarium*, *Alternaria solani*, *Septoria nodorum*, especies de *Sclerotinia*, *Sphaerotheca fuliginea*, especies de *Cercospora*, *Uncinula necator* y *Podosphaera leucotricha*.
- 30