

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4
TELÉFONO (57 1) 332 2600
BOGOTÁ D C COLOMBIA

WWW.BAKERINFO.COM

INTERNET.COM



01 1065

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

491 -
00490
Radicación: 01631865
Fecha (REC): 2001-06-05 17:26:53
Trámite: 622 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 149

E. S. D.

Re Expediente No 01 001 065
Solicitud de Patente de Invención titulada
"DERIVADOS DE ACIDO PICOLINICO UTILES
COMO FUNGICIDAS
Solicitante AVENTIS CROPS SCIENCE S A.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 026
DE FECHA 05 DE ABRIL DE 2001; OFICIO No. 1029

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D C identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado sustituto, de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del término legal

1 En atención a la primera observación del Examinador, me permito presentar un Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio completos, pues los que se presentaron al parecer carecían de nitidez

2 En atención a la segunda observación del Examinador me permito presentar el documento de poder debidamente legalizado y oficialmente traducido, así como el documento que acreditan la existencia y representación legal de la solicitante Igualmente

- 2 -

adjunto la presento la sustitución hecha por el Dr Alvaro Correa Ordoñez, apoderado principal a mi favor, ratificando lo actuado hasta el momento

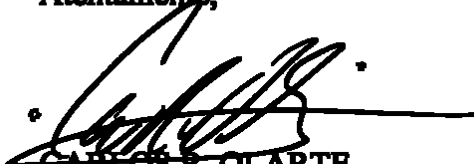
3 En respuesta a la tercera observación del Examinador, me permito presentar un petitorio modificado en el cual indico claramente el lugar de constitución de la sociedad solicitante. Adicionalmente en el petitorio que ahora presento se hizo una modificación al título que ahora lee "DERIVADOS DE ACIDO PICOLINICO UTILES COMO FUNGICIDAS", con el fin de precisar la invención

4 Atendiendo a la cuarta observación del Examinador adjunto a este escrito el documento de cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a AVENTIS CROPSCIENCE S A.

5 Para dar respuesta a la quinta observación del Examinador, me permito presentar, en el petitorio modificado los nombres y domicilios completos de los inventores. Así mismo manifiesto el deseo de la solicitante de adicionar a la lista de inventores otros nombres que por error fueron omitidos al momento de presentar la solicitud. Para tal efecto (incluyendo la modificación de título del punto 3) presento recibo de pago por concepto de modificación a solicitud de patente en trámite

6 Respecto a la última observación del Examinador me permito informarle que la traducción completa de la copia Certificada del Documento de Prioridad fue presentada ante su Despacho junto con mi memorial del día 09 de mayo de 2001

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C C No 79 782 747 de Bogotá
T P 74 295

Anexos	Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio
	Poder
	Certificado de Existencia y Representación legal de la solicitante
	Petitorio Modificado
	Recibo
	Sustitución.
	Cesión

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá compareció

Quién exhibió la C.C. No

expedida en TP 142.75

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto

Memorial dirigido a

Santafé de Bogotá D.C.

06 JUN 2001

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

ZULMA APROL 8-UT 517
NOTARIA OI CE

DERIVADOS DE ACIDO PICOLINICO UTILES COMO FUNGICIDAS

La presente invención se refiere a nuevos derivados de
5 ácido picolínico, a un procedimiento para su preparación, su
utilización como fungicidas, especialmente en forma de
composiciones fungicidas, y los procedimientos de lucha
contra hongos fitopatógenos de los cultivos con la ayuda de
estos compuestos o de estas composiciones

10 Los derivados de ácido picolínico con acción fungicida
son conocidos en la literatura científica Así, la antimicina
y ciertos de sus derivados, descritos especialmente en la
solicitud de patente WO-A-99/11127 y por Kuzo SHIBATA y col
(*The Journal of Antibiotics*, 51 (12), (1998), 1113-1116), se
15 presentan como eficaces contra los hongos fitopatógenos de
las plantas, y con buena eficacia Estos compuestos, al igual
que los descritos en la patente US-A-3 228 950, no poseen
ningún sustituyente en posición 4 del núcleo de piridina

La solicitud de patente WO-A-00/26191 presenta
20 derivados de picolinamida opcionalmente sustituidos en
posición 4 con un radical metoxi La solicitud de patente WO-
A-95/25723 propone a su vez derivados de ácido 3-
piridilcarboxílico

Estos compuestos conocidos presentan sin embargo la
25 desventaja de ser productos tóxicos, haciendo imposible la
utilización de estos compuestos en agricultura para la
erradicación de las enfermedades fitopatógenas de los
cultivos Más aún, estos compuestos se obtienen a partir de
los mostos de fermentación y poseen estructuras químicas
30 relativamente complejas Así, las preparaciones y
purificaciones de estos compuestos son todavía operaciones
delicadas y costosas, haciendo poco rentables su síntesis
industrial y su puesta en marcha

Los derivados amídicos de ácido picolínico son

igualmente conocidos por la publicación de la solicitud de patente JP-11228542 Según se indica, estos derivados poseen actividades potenciales antifúngicas y poca toxicidad para ser empleados en productos farmacéuticos Otros derivados de
5 ácido picolínico son igualmente conocidos por la solicitud de patente EP-A-0 690 061, en la que se utilizan tales compuestos como intermediarios de síntesis para la preparación de piridotiadiazoles

Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención
10 consiste en proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico que no poseen los inconvenientes citados anteriormente

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva familia de compuestos que tienen una actividad
15 mejorada, tanto cuantitativamente como cualitativamente, en comparación con los fungicidas conocidos, antimicina o sus derivados Por actividad, se entiende una actividad fungicida por mejora cuantitativa, se entiende un mejor control de los hongos fitopatógenos sobre los cultivos y por
20 mejora cualitativa, un espectro de acción más amplio, es decir una represión de una variedad más grande de hongos fitopatógenos de los cultivos

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva familia de compuestos que tiene una toxicidad y/o
25 fitotoxibilidad y/o ecotoxicidad mejoradas en relación con los compuestos fungicidas conocidos, especialmente la antimicina y sus derivados

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva familia de compuestos que poseen las
30 características enumeradas aquí anteriormente, especialmente sobre cultivos tales como cereales, arroz, maíz, árboles frutales, árboles forestales, vid, cultivos de oleaginosas, cultivos de proteaginosas, cultivos de hortalizas, solanáceas, remolacha, lino, cítricos, bananas, cultivos

ornamentales y tabaco

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico que poseen las características presentadas aquí anteriormente, especialmente sobre cultivos tales como cereales, arroz, maíz, arboles frutales, árboles forestales, vid, cultivos de oleaginosas, cultivos de proteaginosas, cultivos de hortalizas, solanáceas, remolacha, lino, cítricos, bananas, cultivos ornamentales y tabaco

Otro objeto de la presente invención consiste igualmente en proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico útiles para el tratamiento y la protección de la madera de construcción contra las enfermedades fúngicas. En efecto, la madera de construcción utilizada, por ejemplo, para la fabricación de muebles y edificios (armazones, paredes, techos, suelos, etc), puede sufrir diferentes daños, entre otros los ocasionados por los hongos fitopatógenos. Los compuestos según la presente invención permiten también luchar contra estos ataques

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar una nueva familia de derivados de ácido picolínico útiles en terapia humana y animal. En efecto, debido a sus propiedades antifúngicas, los derivados de ácido picolínico que constituyen el objeto de la presente invención pueden resultar útiles para el tratamiento, ya sea en seres humanos o animales, de enfermedades fúngicas, como por ejemplo las micosis y las candidiasis

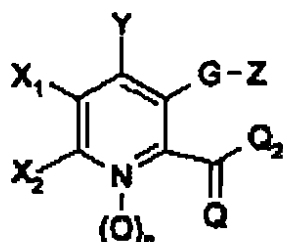
De manera sorprendente, se ha encontrado que estos objetos pueden ser obtenidos en su totalidad o en parte por los derivados de ácido picolínico tales como los que se describen en la presente invención

Definición general de la invención

La invención se refiere a derivados de ácido

picolínico, de formula general (I)

5



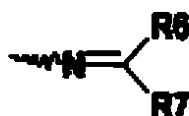
(I)

10 en la que

- G representa un átomo de oxígeno o azufre,
- n representa 0 ó 1,
- Q₁ se elige entre un átomo de oxígeno o azufre, un grupo NR₁ y un grupo N-NR₄R₅,
- 15 • Q₂ se elige entre un grupo OR₂, SR₃ y un grupo -NR₄R₅, o bien
- Q₁ y Q₂ pueden formar juntos un ciclo de 5 a 7 átomos que contiene de 2 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más radicales idénticos o diferentes, elegidos entre halógenos, radicales alquilo y haloalquilo,
- 20 • Z se elige entre un átomo de hidrógeno, un radical ciano, un radical alquilo, alilo, arilo, arilalquilo, propargilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxil-alquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, alcoxycarbonilaminoalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcoxycarbonilo, N-alquilamino-carbonilo, N,N-dialquilaminocarbonilo, acilo, tioacilo,
- 25
- 30

- alcoxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo, aminosulfonilo, N-alquilaminosulfonilo, N,N-dialquilaminosulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariloxi-sulfonilo, N-arilaminosulfonilo, N,N-diarilaminosulfonilo y N,N-arilalquilaminosulfonilo,
- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxí, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, cianoalcóxí, cianoalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo, un grupo cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alqueniloxi, alquiniloxi, alqueniltio, alquiniltio, un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, -NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀, N-alquilaminocarbonilamino, N,N-dialquilaminocarbonil-amino, aminoalquilo, N-alquil-aminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, tioacilamino, alcoxitiocarbonilamino, N-alquilaminotiocarbonilamino, N,N-dialquilamino-tiocarbonilamino, N,N-arilalquilaminocarbonilamino, N-alquilsulfinil-amino, N-alquil-sulfonilamino, N-alquil-(alquilsulfonil)amino, N-arilsulfinilamino, N-arilsulfonilamino,

N-alcoxisulfonilamino, N-alcoxisulfinilamino,
 N-haloalcoxisulfinil-amino, N-haloalcoxi-
 sulfonilamino, N-arilamino, N,N-diarilamino,
 arilcarbonilamino, alcoxi-carbonilamino,
 5 N-arilaminocarbonilamino, N,N-diarilamino-
 carbonil-amino, ariltiocarbonilamino,
 a r i l o x i t i o c a r b o n i l a m i n o ,
 N - a r i l a m i n o t i o c a r b o n i l a m i n o ,
 N,N-diarilaminotiocarbonilamino,
 10 N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino, un radical
 acilo, carboxi, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo,
 N,N-dialquilcarbamoilo, alcoxicarbonilo
 i n f e r i o r , N - a r i l c a r b a m o i l o ,
 N,N-diarilcarbamoilo, ariloxicarbonilo,
 15 N,N-arilalquilcarbamoilo y un grupo imino de
 fórmula



20

- X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se eligen
 independientemente uno de otro entre un átomo de
 hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical
 25 hidroxí, mercapto, nitro, tiocianato, azido,
 ciano, pentafluoro-sulfonilo, un radical
 alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi,
 alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo,
 haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo,
 30 haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, cianoalcoxi,
 cianoalquiltio, alquilsulfinilo,
 haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo,
 haloalquilsulfonilo y alcoxisulfonilo, o bien
 • X_1 y X_2 pueden también estar unidos, formando un

- ciclo de 4 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y llevando opcionalmente uno o mas heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno, nitrógeno y fósforo
- 5 • R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, 10 haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, acilo, un radical nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, 3-oxetaniloxicarbonilo, un radical N-alquilcarbamoilo, 15 N,N-dialquilcarbamoilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbonilo, haloalcoxicarbonilo, alcoxitiocarbonilo, haloalcoxitiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, alquenilo, alquinilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, 20 N-alquilaminoalquilo y N,N-dialquilaminoalquilo, o bien
- un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales
- 25 R_4 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento T- R_4 , o bien
- R_1 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que 30 contiene de 1 a 12 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo,

haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, acilo, un radical nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, 3-oxetaniloxicarbonilo, un radical N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, alcoxicarbonilo, alquiltiocarbonilo, haloalcoxicarbonilo, alcoxitiocarbonilo, haloalcoxitiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, alquenilo, alquinilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, N-alquilaminoalquilo y N,N-dialquilaminoalquilo, o bien un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_9 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_9$, o bien,

- R_4 y R_5 , por un lado, o R_6 y R_7 , por otro, pueden estar unidos entre sí, formando un ciclo de 4 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno, nitrógeno y fósforo,
- T representa un enlace directo o un radical divalente elegido entre un radical $-(CH_2)_m-$, teniendo m un valor comprendido entre 1 y 12, ambos incluidos, estando dicho radical opcionalmente interrumpido o limitado por uno o dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, un radical oxialquileno, alcoxialquileno, carbonilo $(-CO-)$, oxicarbonilo $(-O-CO-)$, carboniloxi $(-CO-O-)$, sulfinilo $(-SO-)$, sulfonilo $(-SO_2-)$, oxisulfonilo $(-O-SO_2-)$, sulfoniloxi $(-SO_2-O-)$, oxisulfinilo $(-O-SO-)$, sulfiniloxi $(-SO-O-)$, tio $(-S-)$, oxí

501
60702

(-O-), vinilo (-C=C-), etinilo (-C≡C-), -NR₉-,
-NR₉O-, -ONR₉-, -N=N-, -NR₉-NR₁₀-, -NR₉-S-,
-NR₉-SO-, -NR₉-SO₂-, -S-NR₉-, -SO-NR₉-, -SO₂-NR₉-,
-CO-NR₉-O- y -O-NR₉-CO-,

- 5 • R₉ se elige entre un átomo de hidrógeno y un radical arilo, o heterocíclico,
- R₉ y R₁₀, iguales o diferentes, se eligen independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical
- 10 hidroxilo, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano o pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo,
- 15 haloalquiltioalquilo, arilalquilo, cianoalquilo, cianoalcoxi, cianoalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y alcoxisulfonilo,

 así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos

20 y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente,

 con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno,

25 G-2 representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o un radical N₃, Q₂ representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₅ no puede representar un radical alquilo que

30 contiene de 1 a 12 átomos de carbono

 Las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente, también están incluidas dentro de la invención. Por formas tautómeras, se entienden todas las formas isómeras descritas en el artículo

"The tautomerism of heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1" por J Elguero, C Martin, A R Katrizky y P Linda, editado por Academic Press, New York, 1976, páginas 1-4

5 Por otro lado, se utilizan los siguientes términos genéricos con los siguientes significados

- átomo de halogeno significa un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo,
- los radicales alquilo, así como los grupos que
10 contienen estos radicales alquilo (alcoxí, alquilcarbonilo o acilo, etc) contienen, salvo indicacion en contrario, de 1 a 6 atomos de carbono, de cadena lineal o ramificada y estan opcionalmente sustituidos,
- los radicales alquilo, alcoxí y halocicloalquilo
15 halogenados pueden contener uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes,
- los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 6
átomos de carbono y están opcionalmente
20 sustituidos,
- los radicales alquenoilo y alquinoilo, así como los grupos que contienen estos radicales, contienen, salvo indicación en contrario, 2 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o
25 ramificada, y están opcionalmente sustituidos,
- el radical acilo significa alquilcarbonilo, o cicloalquilcarbonilo, conteniendo el resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y conteniendo el resto cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
30 carbono, salvo indicaciones específicas en contrario y están opcionalmente sustituidos,
- el radical alquilenos designa el radical bivalente $-(CH_2)_m$ donde m representa un número entero igual a 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

12

- el término "arilo" en "arilo" y "arilalquilo" significa fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido,
- 5 • el término "heterociclilo" en "heterociclilo" y "heterociclilalquilo" significa un ciclo de 4 a 10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, elegidos entre nitrógeno, oxígeno, 10 azufre, silicio y fósforo,
- cuando el radical amino está disustituido, los dos sustituyentes son iguales o diferentes o bien pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo 15 nitrogenado saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 5 ó 6 átomos en total,
- cuando el radical carbamoilo está disustituido, los dos sustituyentes son iguales o diferentes o bien pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo 20 nitrogenado saturado, parcialmente insaturado o insaturado, de 5 ó 6 átomos en total,
- salvo indicación en contrario, la expresión "opcionalmente sustituido" calificando a un 25 grupo orgánico se aplica a los diferentes radicales que constituyen ese grupo y significa que los diferentes radicales están opcionalmente sustituidos con uno o más radicales R, y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes
- 30 Según una variante de la presente invención, ésta abarca los derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente y para la que
- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de

hidrógeno,

- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos
5 y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los
compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido
anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno,
10 G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o
dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o
un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa
un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono,
entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que
15 contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Según otra variante de la presente invención, ésta se
refiere a los derivados de ácido picolínico, de fórmula
general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, y
para la que

- 20 • Q_1 se elige entre un átomo de oxígeno y azufre,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han
definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos
y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
25 tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los
compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido
anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno,
G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o
30 dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o
un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa
un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono,
entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que
contiene de 1 a 12 átomos de carbono

505
64504

Según una tercera variante de la presente invención, esta se refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, y para la que

- 5 • Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por ejemplo, alcoxialquilo, haloalcoxi-alquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, 10 N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo, acilamino-alquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcóxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo, o alquilsulfinilo,

- 15 siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,

- así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los 20 compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente,

- con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH₂, o 25 un radical N₃, Q₂ representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₅ no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

- Otra variante de la presente invención se refiere a 30 derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente y para la que

- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano, pentafluorosulfonilo, un radical

alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio,
alcoxialquilo, haloalcoxialquilo,
alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,
alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,
5 alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,
alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino,
N,N-dialquilamino, -NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀,
N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino,
ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino y
10 N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,

• siendo los demás sustituyentes tal como se han
definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geometricos
y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
15 tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los
compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido
anteriormente,

con la condicion de que cuando Q₁ representa oxígeno,
G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o
20 dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH₂, o
un radical N₃, Q₂ representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa
un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono,
entonces R₅ no puede representar un radical alquilo que
contiene de 1 a 12 átomos de carbono

25 Según otra variante mas de la presente invención, esta
se refiere a derivados de acido picolínico, de fórmula
general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente y
para la que

• Q₂ representa -NR₄R₅, en el que R₄ representa un
30 átomo de hidrógeno y R₅ se elige entre un
radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos
de carbono de cadena lineal o ramificada,
opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxí,
haloalcoxí, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo,

5 alquínilo y un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o mas radicales R_9 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_9$,

- siendo los demas sustituyentes tal como se han definido aquí anteriormente,

10 así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u opticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente,

15 con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo x_1 o dialquilaminotiocarbonilo x_1 , Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que
20 contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, que poseen las características siguientes, tomadas aisladamente o en
25 combinación

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- Z se elige entre un radical alquilo y el átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por
30 ejemplo, alcoxialquilo, haloalcoxi-alquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo,

- alcoxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo,
N,N-dialquilaminotiocarbonilo o alquilsulfinilo,
• Y se elige entre un átomo de halógeno, radical
hidroxil, mercapto, nitro, tiocianato, azido,
5 ciano, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo,
haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio,
alcoxialquilo, haloalcoxialquilo,
alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,
alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,
10 alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,
alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino,
N,N-dialquilamino, -NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀,
N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino,
ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino,
15 N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,
• Q₁ se elige entre un átomo de oxígeno y azufre,
• Q₂ representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄
representa un átomo de hidrógeno, y R₅ se elige
entre un radical alquilo que contiene de 1 a 12
20 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada,
opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxil,
haloalcoxil, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo,
alquinilo y un radical elegido entre arilo,
arilalquilo, heterociclilo y
25 heterocicllalquilo, opcionalmente sustituido
con uno o más radicales R₆ y/o arilo y/o
arilalquilo, iguales o diferentes y/o un
agrupamiento -T-R₆,
• siendo los demás sustituyentes tal como se han
30 definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos
y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los
compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido

anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Más particularmente aún, la presente invención se refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente y que poseen las características siguientes

- X_1 et X_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- Z se elige entre un radical alquilo y el átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por ejemplo alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcóxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo o alquilsulfinilo,
- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxil, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcóxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, $-NHCOR_{10}$, $-NHCSR_{10}$, N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino,

ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino,
N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,

- Q_1 se elige entre un átomo de oxígeno y azufre,
- Q_2 representa un grupo $-NR_4R_5$, en el que R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 se elige entre un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo, alquinilo y un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_6 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_6$,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente,

con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono

Más específicamente aún, la presente invención se refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula general (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, que poseen las características siguientes

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de

hidrógeno,

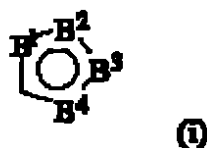
- Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrogeno, por ejemplo alcoxialquilo, haloalcoxi-alquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilamino-tiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo o alquilsulfinilo,
 - Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxil, azido, alquiltio, alquilsulfonilo, un grupo amino, $-NHCOR_{10}$ y $-NHCSR_{10}$,
 - Q_1 representa un átomo de oxígeno,
 - Q_2 representa un grupo $-NR_4R_5$, en el que R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 se elige entre un radical arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_6 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_7$,
 - siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente,
- así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente
- Dentro del alcance de la presente invención, el término "arilo" significa fenilo o naftilo, el término "arilalquilo" significa entonces fenilalquilo o naftilalquilo, más particularmente bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, o naftilbutilo. Se

entiende que estos radicales diferentes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o mas radicales R, y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes

Los términos "heterociclilo" y "heterociclilalquilo" se definen de manera similar, entendiendose que "heterociclo" significa un monociclo o un biciclo" de 4 a 10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno, azufre, silicio y fósforo

Más particularmente, se entiende que el término "heterocíclico" es uno de los ciclos (i) a (v) siguientes

- un ciclo de 5 miembros representado por la fórmula (i)



en la que cada uno de los grupos de la lista B¹, B², B³, B⁴, se elige entre los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, de manera que dicha lista comprende 0 a 3 átomos de carbono, 0 a 1 átomo de azufre, 0 a 1 átomo de oxígeno y 0 a 4 átomos de nitrógeno

- un ciclo de 6 miembros representado por la fórmula (ii)

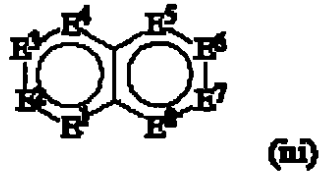


en la que cada uno de los grupos de la lista D¹, D², D³, D⁴, D⁵, se elige entre los átomos de carbono o nitrógeno de manera que dicha lista

comprende 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de nitrógeno,

- dos ciclos condensados con 6 miembros cada uno, representados por la formula (iii)

5



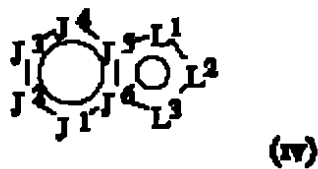
10

en la que cada uno de los grupos de la lista E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸ se elige entre los átomos de carbono o nitrógeno de manera que dicha lista comprende 4 a 7 átomos de carbono y 1 a 4 átomos de nitrógeno

15

- un ciclo de 6 miembros y un ciclo de 5 miembros condensados representados por la fórmula (iv)

20



en la que

25

- cada uno de los grupos de la lista J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶ se elige entre los átomos de carbono o nitrógeno de manera que dicha lista comprende de 3 a 6 átomos de carbono y de 0 a 3 átomos de nitrógeno, y

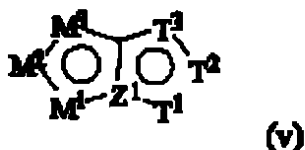
30

- cada uno de los grupos de la lista L¹, L², L³ se elige entre los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre de manera que dicha lista comprende de 0 a 3

átomos de carbono, de 0 a 1 átomo de azufre, de 0 a 1 átomo de oxígeno y de 0 a 3 átomos de nitrógeno y

- cada uno de los grupos de la lista J¹, J², J³, J⁴, J⁵, J⁶, L¹, L², L³ se elige de tal manera que dicha lista comprende de 3 a 8 átomos de carbono
- dos ciclos condensados de 5 miembros cada uno representados por la fórmula (v)

10



- 15 en la que cada uno de los grupos de la lista M¹, M², M³, representa los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, de manera que dicha lista comprende 0 a 3 átomos de carbono, 0 a 1 átomo de azufre, 0 a 1 átomo de oxígeno y 0 a 3 átomos de nitrógeno
- 20 cada uno de los grupos de la lista T¹, T², T³ representa los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, de manera que dicha lista comprende 0 a 3 átomos de carbono, 0 a 1 átomo de azufre, 0 a 1 átomo de oxígeno y 0 a 3 átomos de nitrógeno,
- 25 Z¹ represente el átomo de carbono o nitrógeno cada uno de los grupos de la lista M¹, M², M³, T¹, T², T³ se elige de manera que dicha lista comprende de 0 a 6 átomos de carbono
- 30

De modo más particular aún, el termino "heterociclo" significa en la presente invención furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo,

1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo,
5 lo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, ~~X~~
1,2,3,4-tetrazinilo, 1,2,3,5-tetrazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo,
bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo,
1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, benzotiazolilo,
1,2-benzisotiazolilo, 2,1-benzisotiazolilo,
10 1,2,3-benzoxadiazolilo, 1,2,5-benzoxadiazolilo,
1,2,3-benzotiadiazolilo, 1,2,5-benzotiadiazolilo,
quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxazolinilo, quinazolinilo,
cinnolilo o ftalacilo, pteridinilo, benzotriazinilo,
1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo,
15 1,8-naftiridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo,
tieno[3,4-b]piridilo, purino, o también
pirrolo[1,2-b]tiazolilo

De manera muy especial, la presente invención se
refiere a derivados de ácido picolínico, de fórmula general
20 (I), tal como se ha definido aquí anteriormente, que son

- 4-amino-3-hidroxi-N-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-2-piridincarboxamida,
- 4-(formilamino)-3-hidroxi-N-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-fenil}-2-piridincarboxamida,
25
- 4-amino-3-hidroxi-N-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-piridincarboxamida,
- N-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-(formilamino)-3-hidroxi-2-piridincarboxamida,
30
- 4-(formilamino)-3-hidroxi-N-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-fenil}-2-piridincarboxamida, y
- N-[4-(benciloxi)fenil]-4-(formilamino)-3-

hidroxi-2-piridin carboxamida

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides

5 Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos posiblemente utilizados como intermediarios en los procedimientos de preparación, y que serán definidos con ocasión de la descripción de estos procedimientos, pueden existir en una o más formas de isómeros geométricos
10 atendiendo al número de dobles enlaces del compuesto. Los compuestos de fórmula general (I) en los que Q_1 es $-NR_1$ o $-N-NR_4R_5$ pueden comprender dos isómeros geométricos diferentes, designados (E) o (Z) según la configuración de los dos dobles enlaces. La notación E y Z puede ser
15 reemplazada respectivamente por los términos "sin" y "anti" o "cis" y "trans". Se hace referencia en particular al artículo por E. Eliel y S. Wilen "Stereochemistry of Organic Compounds", Ed. Wiley (1994), para la descripción y utilización de estas notaciones.

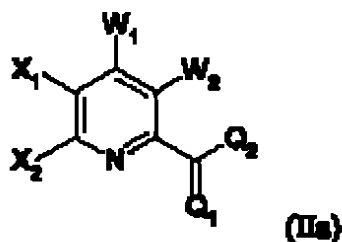
20 Los compuestos de fórmula general (I) y los compuestos posiblemente utilizables como intermediarios en los procedimientos de preparación y que serán definidos con ocasión de la descripción de estos procedimientos, pueden existir bajo una o más formas de isómeros ópticos o quirales
25 atendiendo al número de centros asimétricos del compuesto. La invención se refiere por tanto también a todos los isómeros ópticos así como a sus mezclas racémicas o escalémicas (se designa por escalemica una mezcla de enantiómeros en proporciones diferentes), así como las mezclas de todos los
30 estereoisómeros posibles en todas las proporciones, incluida la mezcla racémica. La separación de los diastereoisómeros y/o isómeros ópticos se puede efectuar según métodos conocidos por sí mismos (E. Eliel *ibid*).

La presente invención se refiere también al

procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) y a los compuestos posiblemente utilizables como intermediarios en los procedimientos de preparación. Estos compuestos pueden prepararse según el método de preparación general descrito aquí más adelante. Si bien son generales, estos métodos de preparación proporcionan el conjunto de condiciones operativas para poner en práctica la síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención. Sin embargo, será bien entendido que los expertos en la técnica sabrán adaptar estos métodos en función de las necesidades de cada uno de los compuestos que vayan a ser sintetizados.

La preparación de los reactivos utilizados en uno u otro de los métodos de preparación general, es habitualmente conocida de por sí y está descrita normalmente y de modo específico en la técnica anterior o de una manera tal que el experto en la técnica pueda adaptarla a su objetivo. La técnica anterior utilizable por los expertos en la técnica para establecer las condiciones de preparación de los reactivos pueden encontrarse en numerosas obras bibliográficas de química tales como "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Ed. Wiley (1992), "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl), Ed. Georg Thieme Verlag o los "Chemical Abstracts" Ed. American Chemical Society así como en las bases de datos informáticos accesibles al público.

Los compuestos de fórmula general (I), en la que G representa oxígeno, Z representa hidrógeno y n es igual a 0, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IIa) (preparado por ejemplo según el método descrito en la publicación de R. H. Dodd, *Heterocycles*, 47, (1998), 811).

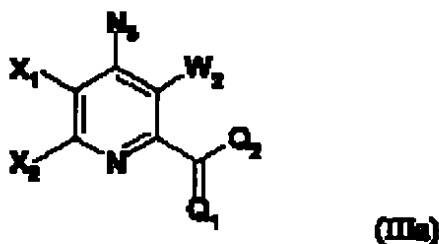


5

en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W_1 y W_2 , iguales o diferentes, representan independientemente uno del otro un átomo de halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo,

que se pone en contacto con una sal de ácido nítrico, más particularmente pero no en exclusiva, nitrato de sodio, siendo realizada esta reacción preferentemente en un disolvente polar aprótico, como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropilenurea, dimetilsulfóxido, a reflujo o a una temperatura entre 20°C y 200°C, para obtener los compuestos de fórmula (IIIa)

20



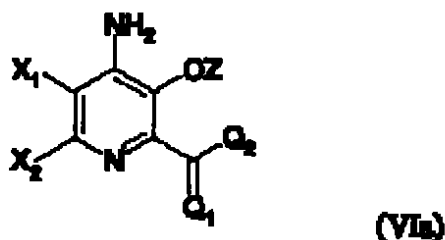
25 en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W_2 representa un átomo de halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo

Los nitratos de fórmula (IIIa) mencionados anteriormente son después posiblemente reducidos a los derivados amínicos correspondientes de fórmula (IVa)

30

por los expertos en la técnica con objeto de producir los compuestos de formula (VIa)

5

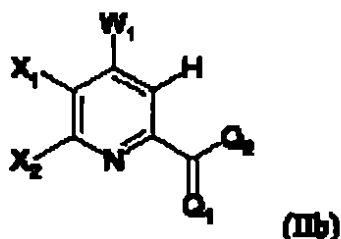


10

en la que X_1 , X_2 , Z , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente

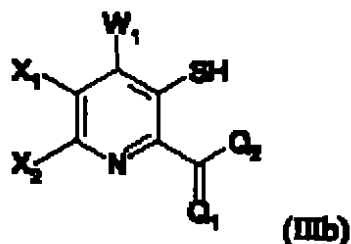
Los compuestos de fórmula general (I) en la que G representa azufre también se pueden preparar ventajosamente a partir de un compuesto de fórmula (IIb) (preparado por ejemplo según el método descrito en la publicacion de R H Dodd, *Heterocycles*, 47, (1998), página 811)

20



25 en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W_1 representa un átomo de halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo,
por reacción con una base orgánica, tal como, pero no exclusivamente diisopropilamido de litio, y azufre, para
30 producir compuestos de fórmula (IIIb)

5

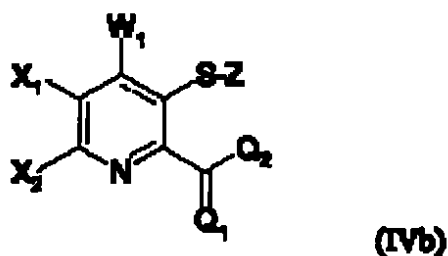


10 en los que X_1 , X_2 , W_1 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente

El disolvente apropiado para esta reacción puede ser un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, heptano, octano un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno un éter como dietiléter, di-isopropiléter, tetrahidrofurano
 15 Generalmente la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre -100°C y 0°C

Los tioles de fórmula (IIIb) se pueden transformar seguidamente en compuestos de fórmula (IVb)

20



25

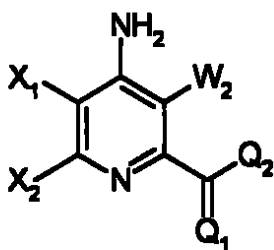
en la que X_1 , X_2 , W_1 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente,

por reacción con un agente alquilante tal como, pero no específicamente, yoduro de metilo o cloruro de 4-metoxibenci-

30 lo

Esta reacción necesita la presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como hidróxido de sodio, potasio, cesio o calcio, alcóxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos como terc-butóxido de potasio, hidruros de metales alcalinos y

5



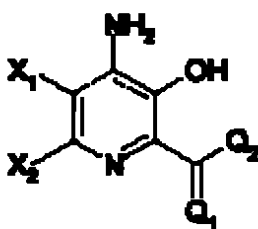
(IVa)

en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido
10 anteriormente y W_2 representan un átomo de halógeno elegido
entre flúor, cloro, bromo o yodo, por acción de un agente
reductor tal como por ejemplo trifenilfosfina borohidruro de
sodio o hidrógeno en presencia de un catalizador, o también
como se describe en J March, *ibid*, páginas 1219-1220

15

Los compuestos de fórmula (IVa) pueden hidrolizarse después
para producir derivados 3-hidroxipicolínicos de fórmula (Va)

20



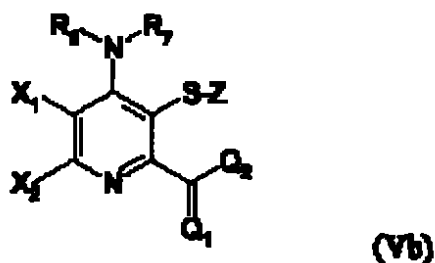
(Va)

en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido aquí
25 anteriormente, por acción de una base inorgánica, tal como,
pero no exclusivamente, los hidróxidos de metales alcalinos
y alcalinotérreos, hidróxido de sodio, potasio, cesio o
calcio Esta reacción se efectúa generalmente a una tempera-
tura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del
30 disolvente, en un disolvente polar aprótico dipolar como
dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona,
dimetilpropilenurea, dimetilsulfóxido o agua

Los compuestos de fórmula (Va) pueden someterse opcio-
nalmente a diversas reacciones de alquilación bien conocidas

alcalinoterreos, como hidruro de sodio, potasio o cesio, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio, bases orgánicas, preferiblemente nitrogenadas, como piridina, alquilpiridinas, alquilaminas como trimetilamina, trietilamina o di-isopropiletilamina, derivados que contienen aza como 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno La reacción se efectúa generalmente a una temperatura comprendida entre -80°C y 180°C (preferiblemente entre 0°C y 150°C) o al punto de ebullición del disolvente utilizado El disolvente apropiado para esta reacción puede ser un hidrocarburo alifático tal como pentano, hexano, heptano, octano un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xilenos un éter como eter dietílico, éter di-isopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano un hidrocarburo halogenado como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, un nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo, un disolvente aprótico dipolar como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropilen-urea, dimetilsulfóxido o agua

Los compuestos de fórmula (IVb) se pueden transformar seguidamente en compuestos 4-amínicos de fórmula (Vb)



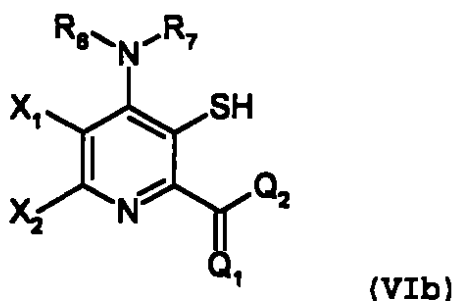
en la que X₁, X₂, Q₁, Q₂, Z, R₆ y R₇ son tal como se han definido anteriormente,

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R_6R_7NH , o una sal correspondiente de metal alcalino o alcalinotérreo, en ausencia de disolvente o en un disolvente aprotico polar, como dimetilformamida, dimetilacetamida, metil-N-metilpirrolidina, dimetilpropilenurea, dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del disolvente

Los compuestos de fórmula (Vb) en la que X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , R_6 y R_7 son tal como se han definido anteriormente, y Z representa un grupo 4-metoxibencílico, pueden transformarse en 3-tiopiridina correspondiente por reacción con un ácido orgánico, tal como, pero no exclusivamente, ácido trifluoroacético, siendo efectuada esta reacción preferentemente en un disolvente polar protico como un alcohol, tal como etanol, metanol, propanol o cresol, a reflujo o a una temperatura comprendida entre $20^{\circ}C$ y $200^{\circ}C$,

524
0023

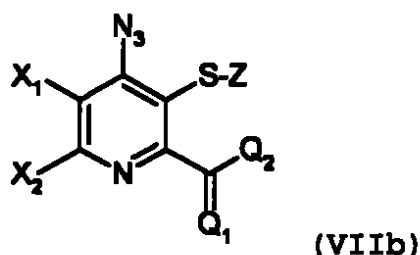
para conducir a los compuestos de fórmula (VIb)



5

en las que cuales X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , R_6 y R_7 son tales como se han definido precedentemente

10 Los compuestos de fórmula (IVb) pueden transformarse igualmente en nitruros de fórmula (VIIb)



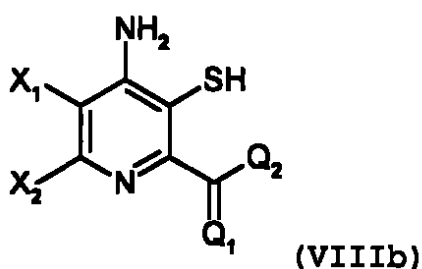
15 en los cuales X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , y Z son tales como se han definido anteriormente

por reacción con una sal del ácido nitrídico, más particularmente, pero no exclusivamente, nitruro de sodio, preferentemente en un disolvente polar aprótico como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilpropilen-urea dimetilsulfóxido a reflujo o a una temperatura comprendida entre 20°C y 200°C

20 Los compuestos de fórmula (VIIb) pueden hidrolizarse a continuación en compuestos de fórmula (VIIIb)

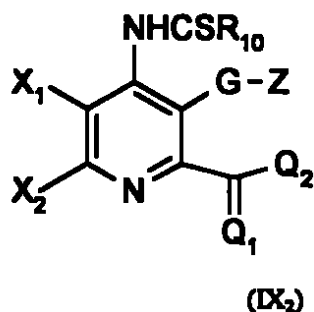
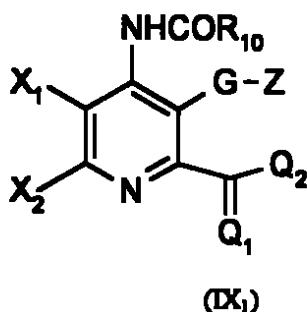
25

525 524



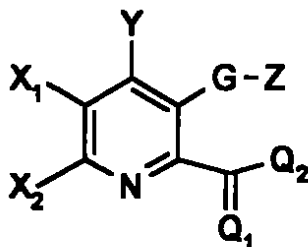
5 en las cuales X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tales como se han definido anteriormente, por acción de un agente reductor tal como por ejemplo trifenilfosfina o hidrógeno, en presencia de un catalizador, o incluso como se ha descrito por J March, *ibid* páginas 1219-1220

Los compuestos de fórmula (Va) VIa) y (VIIIb) definidos anteriormente pueden eventualmente ponerse en contacto con un agente acilante en presencia de un disolvente y eventualmente de una base Por agente acilante, se entiende preferentemente, pero de modo no limitativo un halogenuro de acilo un anhídrido un ácido un éster una amida primaria y sus homólogos tio- como se describe en J March *ibid* páginas 417-424 con el fin de conducir a los compuestos de las fórmula (IX₁) y (IX₂)



en las cuales G, X₁, X₂, Q₁, Q₂, Z y R₁₀ son tales como se han definido anteriormente

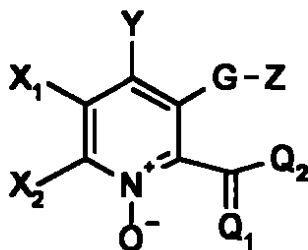
Los compuestos de fórmula (VIa) y (IVb) pueden someterse igualmente a diversas reacciones de sustitución y/o adición bien conocida por el experto en la técnica para conducir al conjunto de compuestos de fórmulas (X)



(X)

en las cuales G, X₁, X₂, Q₁, Q₂, Y y Z son tales como se han definido anteriormente caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales n representa cero

Los compuestos de fórmula general (XI)



(XI)

casos particulares de los compuestos de fórmula (I) para los cuales n es igual a 1,

pueden obtenerse por un procedimiento consistente en poner en contacto un compuesto de la fórmula (X), caso particular de los compuestos de fórmula (I) para los cuales n es igual a cero

con un agente oxidante como se ha descrito por J March *ibid*, página 1200 en particular agua oxigenada o perácidos carboxílicos borónicos y sulfúrico

Debe entenderse que las reacciones descritas en los párrafos precedentes pueden efectuarse en todo en cualquier orden diferente y conveniente para obtener los compuestos de

527 826

fórmula (I) deseado El orden de las reacciones será muy particularmente fijado por los imperativos de compatibilidad de los diferentes sustituyentes del núcleo piridínico Las compatibilidades de los diferentes radicales y reactivos utilizados son bien conocidas por el experto en la técnica que podrá además referirse a los ejemplos de preparación de los compuestos de fórmula (I) expuestos más adelante en esta descripción

La invención se refiere igualmente a composiciones fungicidas que comprenden una cantidad eficaz de al menos una materia activa de la fórmula (I) Las composiciones fungicidas según la invención comprenden, además de la materia activa de fórmula (I) soportes sólidos o líquidos, aceptables en agricultura y/o agentes tensioactivos igualmente aceptables en agricultura En particular son utilizables los soportes inertes y usuales y los agentes tensioactivos usuales Estas composiciones recubren no solamente las composiciones prestas a ser aplicadas sobre la planta o semilla a tratar por medio de un dispositivo adaptado, tal como un dispositivo de pulverización o de espolvoreo, sino igualmente las composiciones concentradas comerciales que deben diluirse antes de la aplicación sobre el cultivo

Estas composiciones fungicidas según la invención pueden contener también cualquier clase de otros ingredientes tales como, por ejemplo coloides protectores, adhesivos espesantes agentes tixotrópicos, agentes de penetración estabilizantes secuestrantes, etc Más generalmente las materias activas pueden combinarse con todos los aditivos sólidos o líquidos correspondientes a las técnicas habituales de puesta en formulación

De un modo general, las composiciones según el invento contienen habitualmente de 0.05 a 99% (en peso) de materia activa, uno o varios soportes sólidos o líquidos y, eventualmente uno o varios agentes tensioactivos

Con el término "soporte" en la presente exposición, se designa una materia orgánica o mineral natural o

528 527

sintética con la cual la materia activa se combina para facilitar su aplicación sobre las partes de la planta. Este soporte es pues generalmente inerte y debe ser aceptable en agricultura. El soporte puede ser sólido (arcillas, silicatos naturales o sintéticos, sílice, resinas, ceras, abonos sólidos etc.) o líquido (agua, alcoholes principalmente butanol etc., disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales y sus derivados). Igualmente pueden emplearse mezclas de tales soportes.

El agente tensioactivo puede ser un agente emulsionante, dispersante o humectante de tipo iónico o no iónico o una mezcla de tales agentes tensioactivos. Se pueden citar por ejemplo las sales de ácidos poliacrílicos, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácidos fenolsulfónicos o naftalensulfónicos, policondensados de óxido de etileno sobre alcoholes grasos o sobre ácidos grasos o sobre aminas grasas, fenoles sustituidos (principalmente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres de ácidos sulfosuccínicos, derivados de la taurina (principalmente alquiltaurato), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polioxietilados, ésteres de ácidos grasos y de polioles derivados con función sulfatos, sulfonatos y fosfatos de los compuestos precedentes. La presencia de al menos un agente tensioactivo es generalmente indispensable cuando la materia activa y/o el soporte inerte no sean solubles en agua y cuando el agente vector de la aplicación sea el agua.

Así pues, las composiciones para uso agrícola según la invención pueden contener la materia activa en límites muy grandes que van de 0,05% a 99% (en peso). Su contenido en agente tensioactivo está ventajosamente comprendido entre 5% y 40% en peso. Salvo indicación en contrario, los porcentajes dados en esta descripción son porcentajes ponderales.

Estas composiciones según la invención están por sí mismas en forma bastante diversas, sólidas o líquidas. Como formas de composición sólidas se pueden citar los polvos para espolvoreo (con contenido en materia activa que puede llegar hasta el 100%) y los granulados, principalmente los

529 ~~528~~

obtenidos por extrusión, atomización compactación impregnación de un soporte granulado, granulación a partir de un polvo (estando el contenido de materia activa en estos granulados entre 0.05 y 80% para estos últimos casos)

Las composiciones fungicidas según la invención también pueden ser empleadas en forma de polvos para espolvoreo se pueden así utilizar composiciones que comprenden 50 g de materia activa y 950 g de talco, se pueden también utilizar composiciones que comprenden 20 g de materia activa 10 g de sílice finamente dividida y 900 g de talco se mezcla y se trituran estos constituyentes y se aplica la mezcla por espolvoreo

Como formas de composiciones líquidas o destinadas a constituir composiciones líquidas durante la aplicación se pueden citar soluciones, en particular los concentrados solubles en agua concentrados emulsionables, emulsiones, suspensiones concentradas, polvos humectables (o polvos para pulverizar)

Las suspensiones concentradas aplicables en pulverización, se preparan con el fin de obtener un producto fluido estable que no se deposita y que conduce a una buena biodisponibilidad de la o (de las) materia(s) activa(s). Estas suspensiones contienen habitualmente de 5% a 75% de materia activa de preferencia de 10% a 25%, de 0,5 a 75% de agentes tensioactivos, de preferencia de 5% a 50% de 0 a 10% de aditivos apropiados como agentes espesantes de origen orgánico o mineral agentes anti-espumas inhibidores de corrosión adhesivos conservantes como por ejemplo Proxel GXL®, anticongelantes y, como vehículo agua o un líquido orgánico en el cual la materia activa es poco o nada soluble ciertas materias sólidas orgánicas o sales minerales pueden estar disueltas en el soporte para ayudar a impedir la sedimentación o como anticongelantes para el agua. En ciertos casos y principalmente para las formulaciones destinadas al tratamiento de semillas, podrán añadirse uno o varios colorantes.

Para las aplicaciones foliares, la elección de los

tensioactivos es primordial para asegurar una buena biodisponibilidad de la (o de las) materia(s) activa(s) así se utilizarán de preferencia una combinación de un tensioactivo de carácter hidrófilo (HLB > 10) y un tensioactivo de carácter lipófilo (HLB < 5) Dichas combinaciones de agentes tensioactivos se describen por ejemplo en la solicitud de patente francesa todavía no publicada nº 00 04015

En calidad de ejemplo, véanse a continuación 3 formulaciones posibles de tipo suspensión concentrada, adaptadas a diferentes cultivos

Ejemplo SC 1 (en g/kg)

Este ejemplo es el más adaptado a los cultivos de monocotiledóneas (cereales, arroz)

- materia activa	150
- tensioactivo de carácter hidrófilo (por ejemplo Rhodasurf 860P)	300
- tensioactivo de carácter lipófilo (por ejemplo Plurafac LF 700)	150
- fosfato de triestirilfenol etoxilado	50
- antiespumante	5
- propilenglicol	30
- aerosil 200	20
- attagel 50	40
- agua (c s p 1 kg)	255

Ejemplo SC2 (en g/kg)

Este ejemplo es el más adaptado a los cultivos de dicotiledóneas (vides árboles frutales)

- materia activa	150
- tensioactivo de carácter hidrófilo (por	

531 530

ejemplo Rhodasurf 860P)	150
- fosfato de triestirilfenol etoxilado	50
- antiespumante	5
- propilenglicol	30
- aerosil 200	20
- attagel 50	40
- agua (c s p 1 kg)	555

Ejemplo SC3 (en g/kg)

Este ejemplo está más específicamente adaptado al tratamiento de semillas

- materia activa	50
- tensioactivo de carácter hidrófilo (por ejemplo Rhodasurf 860P)	5
- fosfato de triestirilfenol etoxilado	15
- antiespumante	1
- propilenglicol	30
- colorante	20
- rhodopol G	1 5
- proxel GXL	1 5
- agua (c s p 1 kg)	876

Para realizar estas formulaciones, se utilizará de preferencia el modo operatorio siguiente

A la cantidad de agua necesaria, por medio de un agitador de turbina, se le mezclan los tensioactivos seleccionados (tensioactivo de carácter hidrófilo + tensioactivo de carácter lipófilo + fosfato de triestirilfenol etoxilado), después de homogeneización se mezclan a continuación los otros constituyentes de la formulación con excepción de la materia activa

A continuación se añade la materia activa y finalmente el espesante de origen mineral (aerosil 200 y attagel 50) con el fin de obtener un medio de consistencia viscosa

La mezcla obtenida se tritura a continuación por medio

532 534

de una turbina trituradora de gran velocidad y después por un triturador de bolas hasta obtener un D50 del orden de 1 a 3 μ m y un D90 comprendido entre 3 y 8 μ m

En el caso en que no se hayan utilizado espesantes de origen mineral se añade seguidamente el espesante de origen natural (Rhodopol G) y se agita hasta un obtener una viscosidad adecuada

Los polvos humectables (o polvos para pulverizar) se preparan habitualmente de tal manera que contienen de 20% a 95% de materia activa y contienen habitualmente además del soporte sólido, de 0% a 30% de un agente humectante de 3% a 20% de un agente dispersante y, cuando es necesario de 0.1% a 10% de uno o varios estabilizantes y/o otros aditivos como agentes de penetración, adhesivos, o agentes antiapelmazantes colorantes etc

Para obtener los polvos a pulverizar o polvos humectables se mezclan íntimamente las materias activas en los mezcladores apropiados con las sustancias adicionales y se les tritura en molinos u otros trituradores apropiados Se obtienen así polvos para pulverizar cuya humectabilidad y puesta en suspensión son ventajosas, se les puede poner en suspensión con agua a cualquier concentración deseada y estas suspensiones son utilizables muy ventajosamente en particular para la aplicación por ejemplo sobre las hojas de vegetales o sobre las semillas

A título de ejemplo véanse a continuación diversas composiciones de polvos humectables (o polvos para pulverizar)

Ejemplo PM 1

- materia activa	50%
- alcohol grasos etoxilado (agente humectante)	2.5%
- poliestirilfenol etolixado (agente dispersante)	5%
- greda (soporte inerte)	42,5%

Ejemplo PM 2

- materia activa 10%
- alcohol sintético oxo de tipo ramificado de C13 etolixado con 8 a 10 moles de óxido de etileno (agente humectante) 0,75%
- lignosulfonato de calcio neutro (agente dispersante) 12%
- carbonato de calcio (carga inerte) c s p 100%

2

Ejemplo PM 3

Este polvo humectable contiene los mismos ingredientes que en el ejemplo precedente, en las proporciones siguientes

- materia activa 75%
- agente humectante 1,50%
- agente dispersante 8%
- carbonato de calcio (carga inerte) c s p 100%

Ejemplo PM 4:

- materia activa 90%
- alcohol graso etoxilado (agente humectante) 4%
- feniletilfenol etoxilado (agente dispersante) 6%

Ejemplo PM 5

- materia activa 50%
- mezclas de tensioactivos aniónicos y no iónicos (agente humectante) 2 5%
- lignosulfonato de sodio (agente dispersante) 5%

\

- arcilla caolínica (soporte inerte)

42 5%

Las dispersiones y emulsiones acuosas, por ejemplo las composiciones obtenidas diluyendo con ayuda de agua un polvo humectable según la invención están comprendidas en el cuadro general de la presente invención. Las emulsiones pueden ser del tipo agua-en-aceite o aceite-en-agua y pueden tener una consistencia espesa como la de una "mayonesa"

Las composiciones fungicidas según la invención pueden formularse en forma de granulados dispersables en agua igualmente comprendidos en el marco de la invención. Estos granulados dispersables de densidad aparente generalmente comprendida entre aproximadamente 0,3 y 0,6 tienen una dimensión de partículas generalmente comprendidas entre aproximadamente 150 y 2000 y de preferencia entre 300 y 1500 micrómetros.

El contenido de materia activa de estos granulados está generalmente comprendido entre aproximadamente 1% y 90% y de preferencia entre 25% y 90%. El resto del granulado está compuesto esencialmente de una carga sólida y eventualmente coadyuvantes tensioactivos que confieren al granulado propiedades de dispersabilidad en agua. Estos granulados pueden ser esencialmente de dos tipos distintos según que la carga retenida sea soluble o no en agua. Cuando la carga es hidrosoluble, puede ser mineral o de preferencia, orgánica. Se obtuvieron excelentes resultados con urea. En el caso de una carga insoluble ésta es de preferencia mineral como por ejemplo caolín o bentonita. Ventajosamente está acompañada de agentes tensioactivos (a razón de 2 a 20% en peso del granulado) del cual más de la mitad está, por ejemplo constituida por al menos un agente dispersante esencialmente aniónico, tal como un polinaftaleno-sulfonato alcalino o alcalino-térreo o un lignosulfonato alcalino-térreo, estando el resto constituido por agentes humectantes no iónicos o aniónicos tal como un alquil-naftaleno-sulfonato alcalino o alcalino-térreo. Por otra parte aunque no sea indispensable se pueden añadir otros adyuvantes

tales como agentes antiespumantes

El granulado según la invención puede prepararse por mezcla de los ingredientes necesarios después de la granulación según varias técnicas por sí conocidas (formador de grageas leche o fluido atomizador extrusión etc) Se termina generalmente por una trituración seguida de un tamizado a la dimensión de partículas elegida en los límites mencionados anteriormente También se pueden utilizar gránulos obtenidos como anteriormente después de ser impregnados con una composición que contiene la materia activa

De preferencia, se obtienen por extrusión, operando como se ha indicado en los ejemplos que siguen

Ejemplo GD1 Gránulos dispersables

En un mezclador, se mezclan 90% en peso de materia activa y 10% de urea en perlas La mezcla se tritura a continuación en un triturador de tachas Se obtiene un polvo que se humidifica con aproximadamente 8% en peso de agua El polvo húmedo se extruye en un extrusor de rodillo perforado Se obtiene un granulado que se seca y después se tritura y tamiza de modo que no se guarden respectivamente más que los gránulos de una dimensión comprendida entre 150 y 200 micrómetros

Ejemplo GD2 Gránulos dispersables

En un mezclador se mezclan los constituyentes siguientes

- materia activa 75%
- agente humectante (alquilnaftaleno-sulfonato de sodio) 2%
- agente dispersante (polinaftaleno-sulfonato de sodio) 8%
- carga inerte insoluble en agua (caolín) 15%

Esta mezcla se granula en lecho fluido, en presencia

de agua luego se seca se tritura y tamiza de modo que se obtengan granulados de dimensiones comprendidas entre 0.15 y 0.80 mm

Estos granulados pueden utilizarse sólo en solución o dispersión en agua de modo que se obtenga la dosis buscada. Pueden utilizarse para preparar asociaciones con otras materias activas principalmente fungicidas, estando estos últimos en forma de polvos humectables, o de granulados o suspensiones acuosas

Los compuestos de la invención pueden también mezclarse con uno o varios insecticidas fungicidas, bactericidas, acaricidas, agentes de atracción o feromonas u otros compuestos con actividad biológica. Los compuestos así obtenidos tienen una actividad de espectro ampliado. En particular los compuestos según la presente invención no presentan el fenómeno de resistencia cruzada con los derivados de la estrobilurina. En efecto, los compuestos según la invención son activos sobre un sitio bioquímico diferente de los derivados de la estrobilurina

Las mezclas con otros fungicidas son particularmente ventajosas, principalmente las mezclas con acibenzolar-S-metilo, azoxiestrobina, benalaxilo, benomilo, blastidina-S, bromuconazol, captafol, captano, carbendazim, carboxina, carpropamida, clorotalonil, composiciones fungicidas a base de cobre, derivados de cobre tales como hidróxido de cobre y oxiclорuro de cobre, ciazofamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dicloran, diclocimet, dietofencarb, difenconazol, diflumetorim, dimetomorf, diniconazol, discostrobina, dodemorf, dodina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenhexamida, fenpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpel, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, himexazol, imazalil, iprobenfos, iprodiona, isoprotiolano, kasugamicina, kresomín-metilo, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipirim, metalaxil y sus formas enantiómeras tales como

537 526

metalaxil-M metconazol metiram-zinc metominoestrobina
oxadixilo perfurazoato penconazol pencycuron ácido
fosforoso y sus derivados tales como fosetil-Al, ftalida
picoxistrobina probenazol, procloraz, procimidona,
propamocarb, propiconazol piraclostrobina pirimetanil
pироquilon quinoxifen, siltiofam, simeconazol espiroxamin,
tebuconazol tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida
tiofanato por ejemplo tiofanato-metilo, tiram triadimefón,
triadimenol triciclazol tridemorf triflosistrobina
triticonazol, derivados de la valinamida tales como por
ejemplo iprovalicarb, vinclozolina zineb y zoxamida

7

La invención tiene como otro objeto un procedimiento de lucha a título curativo o preventivo contra los hongos fitopatógenos de los cultivos, caracterizado porque se aplica sobre el suelo donde se presentan o son susceptibles de presentarse los vegetales sobre las hojas y/o sobre los frutos de los vegetales o sobre las semillas de los vegetales una cantidad eficaz (agronómicamente eficaz) y no fitotóxica de una materia activa de fórmula (I), de preferencia en forma de una composición fungicida según la invención

Por "cantidad eficaz y no fitotóxica" se entiende una cantidad de composición según la invención suficiente para permitir el control o la destrucción de los hongos presentes o susceptibles de aparecer sobre los cultivos y que no produzcan en dichos cultivos ningún síntoma notable de fitotoxicidad. Dicha cantidad es susceptible de variar en amplios límites según el hongo a combatir, el tipo de cultivo, las condiciones climáticas y los compuestos comprendidos en la composición fungicida según la invención. Esta cantidad puede determinarse por ensayos sistemáticos en el campo, que están al alcance del experto en la técnica.

La invención se refiere finalmente a un método de protección a título preventivo o curativo de productos de multiplicación de vegetales así como a los vegetales que de ellos resultan contra las enfermedades fúngicas, caracterizado porque se recubren dichos productos con una dosis

eficaz y no fitotóxica de una composición según la invención

Las composiciones según la invención son útiles para tratar semillas de cereales (trigo centeno triticale y cebada principalmente), patatas algodón guisantes colza, maíz, lino o incluso las semillas de árboles forestales (principalmente los resinosos) o incluso las semillas genéticamente modificadas de estos vegetales

Se advertirá a este respecto que en el lenguaje del experto en la técnica la expresión tratamiento de semillas se refiere de hecho al tratamiento de los granos. Las técnicas de aplicación son bien conocidas por el experto y pueden utilizarse sin inconveniente en el marco de la presente invención. Se podrán citar por ejemplo el revestimiento con películas o el revestimiento con líquidos. Entre los productos de multiplicaciones de vegetales implicados, se pueden citar principalmente las semillas o granos, y los tubérculos

Como se ha indicado precedentemente las modalidades de recubrimiento de los productos de multiplicación de los vegetales principalmente las semillas son bien conocidas en la técnica y recurren en particular a las técnicas de formación de película o de formación de revestimiento con líquido

Los productos y composiciones según la invención pueden también aplicarse mediante técnicas de aplicación foliar sobre los cultivos vegetales, es decir hojas flores frutos y/troncos de los vegetales implicados

Entre los vegetales considerados por el método según la invención se pueden citar arroz maíz, algodón cereales como trigo, cebada triticale árboles frutales, en particular manzanos perales, ciruelos vides plataneros naranjos, limoneros, etc cultivos oleaginosos por ejemplo colza girasol cultivos hortícolas y legumbres, tomates verduras, cultivos proteaginosos guisantes solanáceas por ejemplo patata remolacha, lino y árboles forestales así como los homólogos genéticamente modificados de estos cultivos

Entre los vegetales considerados por el método según la invención se pueden citar

Entre los vegetales considerados por el método de la invención , se pueden citar

* el trigo, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las semillas las fusariosis (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*), los tizones de las semillas (*Tilletia caries*, *Tilletia controversa* o *Tilletia indica*), la septoriosis (*Septoria nodorum*) , ee carbón yermo (*Ustilago tritici*)

* el trigo, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las partes aéreas de las plantas el reblandecimiento escamado (*Tapesia yallundae*, *Tapesia acuiformis*), el reblandecimiento escaldado (*Gaeumannomyces graminis*), la fusariosis de las partes bajas (*F culmorum*, *F graminearum*), la fusariosis de los épis (*F culmorum*, *F graminearum*, *Microdochium nivale*), la rhizoctona (*Rhizoctonia cerealis*), el oidio (*Erysiphe graminis forma specie tritici*), las royas (*Puccinia striiformis* y *Puccinia recondita*) y las septoriosis (*Septoria tritici* y

Septoria nodorum), y la helmintosporiosis (*Drechslera tritici-repentis*)

* el trigo y la cebada, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades bacterianas y virales, por ejemplo la amarillez enana de la cebada

* la cebada, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las semillas las helmintosporiosis (*Pyrenophora graminea*, *Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*), el carbón yermo (*Ustilago nuda*) y las fusariosis (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*)

* la cebada, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las partes aéreas de la planta el reblandecimiento escamado (*Tapesia yellundae*), las helmintosporiosis (*Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*), el oidio (*Erysiphe graminis forma specie hordei*), la roya enana (*Puccinia hordei*) y la rincosporiosis *Rhynchosporium secalis*)

* la patata, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades del tubérculo (principalmente *Helminthosporium solani*, *Phoma tuberosa*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium solani*), el mildiu (*Phytophthora infestans*) y ciertas virosis (virus Y),

* la patata, en lo que concierne a la lucha contra las siguientes enfermedades de las hojas la alternariosis (*Alternaria solani*), el mildiu (*Phytophthora infestans*)

* el algodón, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las plantas jóvenes procedentes de semillas las fundas de semillas y las necrosis del cuello (*Rhizoctonia solani*, *Fusarium*

oxysporum), la putrefacción negra de las raíces (*Thielaviopsis basicola*)

* los cultivos proteaginosos, por ejemplo el guisante, en lo que concierne a las enfermedades siguientes de las semillas la antracnosis (*Ascochyta pisi*, *Mycosphaerella pinodes*), la fusariosis (*Fusarium oxysporum*), la putrefacción gris (*Botrytis cinerea*), el mildiu (*Peronospora pisi*)

X

* los cultivos oleaginosos por ejemplo la colza, en lo que concierne a la lucha contra las siguientes enfermedades de las semillas *Phoma lingam*, *Alternaria brassicae* y *Sclerotinia sclerotiorum*

* el maíz, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades de las semillas (*Rhizopus* sp , *Penicillium* sp , *Trichoderma* sp , *Aspergillus* sp y *Gibberella fujikuroi*)

* el lino, en lo que concierne a la lucha contra la enfermedad de las semillas *Alternaria linicola*

* los árboles forestales, en lo que concierne a la lucha contra las fundas de las semillas (*Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*) ,

* el arroz, en lo que concierne a la lucha contra las siguientes enfermedades de las partes aéreas la piriculariosis (*Magnaporthe grisea*), la rizoctona (*Rhizoctonia solani*)

* los cultivos de leguminosas, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las semillas o de plántulas procedentes de semillas las fundas de semillas y las necrosis del cuellot (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium roseum*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium* sp) ,

542 SAT

- los cultivos de leguminosas, en lo que concierne a la lucha contra las enfermedades siguientes de las partes aéreas la putrefacción gris (*Botrytis* sp), los oídios (principalmente *Erysiphe cichoracearum*, *Sphaerotheca fuliginea*, *Leveillula taurica*), las fusariosis (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium roseum*), las cladosporiosis (*Cladosporium* sp), las alternariosis (*Alternaria* sp), las antracnosis (*Colletotrichum* sp), las septoriosis (*Septoria* sp), la rhizoctonia (*Rhizoctonia solani*), los mildius (por ejemplo *Bremia lactucae*, *Peronospora* sp , *Pseudoperonospora* sp, *Phytophthora* sp)

* los árboles frutales, en lo que concierne a las enfermedades de las partes aéreas la moniliosis (*Monilia fructigenae*, *M laxa*), la mancha (*Venturia inaequalis*), el oidium (*Podosphaera leucotricha*)

* la vid, en lo que concierne a las enfermedades del follaje principalmente la putrefacción gris (*Botrytis cinerea*), l'oidium (*Uncinula necator*), el black-rot (*Guignardia biwelli*), el mildiu (*Plasmopara viticola*) ,

* la remolacha, en lo que concierne a las enfermedades siguientes de las partes aéreas la cercosporiosis (*Cercospora beticola*), el oidio (*Erysiphe beticola*), la ramulariose (*Ramularia beticola*)

El trigo y el arroz son los vegetales preferidos para la realización del método según la invención aunque el conjunto de cultivos plantas productos de multiplicación de vegetales flores maderas, y por regla general todos los vegetales que pueden sufrir ataques por parte de hongos fitopatógenos pueden tratarse ventajosamente según el método de la invención por utilización de una o varias materias activas composiciones fungicidas según la presente invención

En el caso de tratamiento de vegetales la dosis de la composición aplicada está por lo general y de modo ventajoso comprendida entre 10 y 800 g/ha de preferencia 50 a 300 g/ha de materia activa para aplicaciones en tratamiento foliar

La dosis de la composición aplicada está, en general de modo ventajoso tal que la dosis de la materia activa está comprendida entre 2 y 200 g de materia activa por 100 kg de semilla, de preferencia entre 3 y 150 kg por 100 kg en el caso de tratamientos de semillas Ha de quedar bien entendido que las dosis indicadas anteriormente lo son en calidad de ejemplos de ilustración de la invención El experto en la técnica sabrá adaptar las dosis de aplicación en función de la naturaleza del cultivo a tratar

La presente invención se refiere igualmente a un método de tratamiento a título curativo o preventivo, con la ayuda de uno o varios compuestos según la invención o una composición según la presente invención contra las enfermedades fúngicas susceptibles de desarrollarse sobre o en el interior de madera de construcción Por madera de construcción, se entienden todos los tipos de madera de bosque, y todos los tipos de conformación de esta madera destinada a la construcción por ejemplo madera maciza aglomerado, chapado, contrachapado

Así el método de tratamiento de madera de construcción según la invención consiste en ponerla en contacto uno o varios compuestos de la presente invención o una composición según la invención Esta puesta en contacto puede

revestir las formas más diversas como por ejemplo aplicación directa untamiento inmersión inyección o cualquier otro medio apropiado

La presente invención se refiere igualmente al tratamiento de plantas genéticamente modificadas con los compuestos según la invención o las composiciones agroquímicas según la invención Las plantas genéticamente modificadas son plantas en cuyo genoma ha sido integrado de manera estable un gen heterólogo que codifica una proteína de interés

Por gen heterólogo que codifica una proteína de interés se entiende esencialmente según la invención los genes que confieren a las plantas transformadas nuevas propiedades agronómicas o los genes de mejora de la calidad agronómica de la planta transformada

Entre los genes que confieren nuevas propiedades agronómicas a las plantas transformadas se pueden citar los genes que confieren una tolerancia a ciertos herbicidas los que confieren una resistencia a ciertos insectos, los que confieren una tolerancia a ciertas enfermedades etc Dichos genes están descritos principalmente en las solicitudes de patentes WO 91/02071 y WO 95/06128

Entre los genes que confieren una tolerancia a ciertos herbicidas se pueden citar el gen Bar, que confiere una tolerancia al bialafos el gen que codifica una EPSPS apropiada que confiere una resistencia a los herbicidas que tienen EPSPS como diana como el glifosato y sus sales (Patente de EE UU 4 435 060, Patente de EE UU 4 769 061 Patente de EE UU 5 094 945 Patente de EE UU 4 940 835 Patente de EE UU 5 188 642 Patente de EE UU 4 971 908 Patente de EE UU 5 145 783, Patente de EE UU 5 310 667, Patente de EE UU 5 312 910 Patente de EE UU 5 627 061 Patente de EE UU 5 633 435 Patente francesa 2 736 926) el gen que codifica la glifosato-oxidoreductasa (Patente de EE UU 5 463 175), o incluso un gen que codifica una HPPD que confiere tolerancia a los herbicidas que tienen como diana HPPD como los isoxazoles, principalmente isoxafutol

545 544

(Patente francesa 95 06800 Patente francesa 95 13570) dicetonitrilos (Patente europea 496630 Patente europea 496631) o las tricetonas, principalmente las sulcotriona (Patente europea 625505 Patente europea 625508 Patente de EE UU 5 506 195) Tales genes que codifican una HPPD que confiere una tolerancia a los herbicidas que tienen por diana el HPPD están descritos en la solicitud de Patente WO 96/38567

En los casos de los genes que codifican EPSPS o HPPD, y más particularmente los genes anteriores, la secuencia codificadora para estas enzimas está precedida ventajosamente por una secuencia que codifica un péptido de tránsito en particular el péptido de tránsito denominado péptido de tránsito optimizado descrito en la patente de EE UU 5 510 471

Entre los genes que confieren nuevas propiedades de resistencia a los insectos se citarán más particularmente los genes que codifican proteínas *Bt*, principalmente los descritos en la bibliografía y bien conocidos por el experto en la técnica Se citarán también los genes que codifican las proteínas extraídas de bacterias como *Phororabdus* (solicitudes de patente internacional WO 97/17432 y WO 98/08932)

Entre los genes que confieren nuevas propiedades de resistencia a las enfermedades se citarán principalmente a los genes que codifican quitinasas, glucanasas, oxalato-oxidasa estando principalmente descritas todas estas proteínas y sus secuencias codificadoras en la bibliografía, o incluso los genes que codifican péptidos antibacterianos y/o antifúngicos, en particular péptidos de menos de 100 aminoácidos ricos en cisteínas como tioninas o defensinas de plantas y más particularmente péptidos líticos de todos los orígenes que comprenden uno o varios puentes disulfuros entre la cisteína y las regiones que comprenden aminoácidos básicos principalmente los péptidos líticos siguientes androctonina (solicitudes de patentes WO 97/30082 y PCT/FR98/01814 depositadas el 18 de Agosto de 1998) o la

droomicina (solicitud PCT/FR98/01462, depositada el 8 de Julio de 1998) Se citarán igualmente los genes que codifican péptidos desencadenadores fúngicos en particular las elicitinas (Kamoun & al 1993 Panabières & al 1995)

Entre los genes que modifican las constitución de plantas modificadas, se puede citar en particular los genes que modifican el contenido y la calidad de ciertos ácidos grasos esenciales (Patente europea 666918) o incluso el contenido y la calidad de proteínas en particular de hojas y/o granos de dichas plantas Se citarán en particular los genes que codifican proteínas enriquecidas en aminoácidos sulfurados (solicitudes de patente internacional WO 98/20133, WO 97/41239, WO 95/31554 WO 94/20828 WO 92/14822)

La presente invención se refiere más particularmente al tratamiento de plantas genéticamente modificadas que comprenden un gen heterólogo que confiere a la planta propiedades de resistencia a las enfermedades De manera preferente, el gen heterólogo confiere a la planta genéticamente modificada un espectro de actividad complementario del espectro de actividad de los compuestos según la invención Por espectro complementario se entiende según la invención un espectro de actividad para el gen heterólogo distinto del espectro de actividad de los compuestos según la invención, o un espectro de actividad sobre agentes infecciosos idénticos pero que permite un control idéntico o mejorado para menor dosis de aplicación en compuestos según la invención

Finalmente la invención se refiere a la utilización de compuestos según la invención útiles en terapéutica humana y animal para el tratamiento de enfermedades fúngicas, como por ejemplo micosis dermatosis enfermedades causadas por tricofiton y las candidiasis o incluso las enfermedades causadas por *Aspergillus ssp* por ejemplo *Aspergillus fumigatus*

Los ejemplos siguientes ilustran de manera no limitativa algunos ejemplos de compuestos fungicidas según la invención En los ejemplos que siguen, "PF" significa "Punto

547 546

de fusión" y se expresa en °Celsius (°C)

Ejemplo a):

Preparación de la 2-ciano-3-metoxi-4-nitropiridina

Una mezcla de 12,5 g (12,5 moles) de N-óxido de 3-metoxi-4-nitropiridina 7,72 ml (1,1 equivalente) de sulfato de metilo y 70 ml de 1,2-dicloroetano se calentó a 70°C durante 2,5 horas. Se dejó enfriar y se añadieron 70 ml de agua. Se enfrió en un baño de hielo y de sal y se añadieron en porciones 7,55 g (2,1 moles) de cianuro de sodio controlando que la temperatura no sobrepasara 10°C. Después de 4 horas de agitación la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico, se lavó la fase orgánica con agua, se concentró y el residuo se cromatografió (acetato de etilo, diclorometano). Se obtuvieron 7,06 g de un aceite amarillo (rendimiento 53%).

Ejemplo b):

Preparación de 4-bromo-2-ciano-3-metoxipiridina

Una mezcla de 6 g (0,0335 moles) de 2-ciano-3-metoxi-4-nitropiridina obtenida en el ejemplo a), 12,37 g (0,100 moles) de bromuro de acetilo y 36 ml de dimetoxi-1,2-etano se calentó a 85°C durante 1,5 horas. Se dejó enfriar y se vertió la mezcla de reacción sobre 100 g de hielo triturado. Se añadieron 30 ml de 1,2-dicloroetano y se neutralizó suavemente hasta pH = 8 con una solución acuosa de amoníaco al 28%. Después de la extracción por 1,2-dicloroetano, lavado con agua, secado y concentración el residuo se cromatografió (acetato de etilo/heptano 3/7) para obtener 5,32 g (rendimiento 75%) de un sólido blanco (PF = 116°C).

Del mismo modo reemplazando el bromuro de acetilo por el cloruro de acetilo se obtuvo la 4-cloro-2-ciano-3-metoxipiridina (rendimiento 83%) en forma de un sólido blanco (PF = 91°C).

Ejemplo c)

547
548

Preparación de 4-azido-2-ciano-3-metoxipiridina

En 1 g (0 0155 moles) de nitruro de sodio en 25 ml de dimetilformamida a 0°C se añadieron suavemente, 3 g (0 0141 moles) de 4-bromo-2-ciano-3-metoxipiridina del ejemplo b) disueltos en 40 ml de dimetilformamida Se dejó la mezcla bajo agitación durante 6 horas a temperatura ambiente Se diluyó la mezcla de reacción en 200 ml de agua helada y se extrajo con diclorometano Se lavó la fase orgánica dos veces con agua se seca, se concentra y se cromatografía el residuo (acetato de etilo/heptano, 3 7) Se obtuvieron 0,87 g (rendimiento 35% de un sólido blanco (PF = 102°C)

Ejemplo d):

Preparación del ácido 4-cloro-3-hidroxipicolínico

Una mezcla de 2 g (0,012 moles) de 4-cloro-2-ciano-3-metoxipiridina obtenida en el ejemplo b) y 7 ml de ácido clorhídrico al 37% se calentó a 100°C durante 12 horas Después de enfriamiento el sólido formado se filtró, lavó una vez con agua y tres veces con acetona y se secó bajo vacío durante 8 horas Se obtuvieron 1,78 g (rendimiento 86% de un sólido amarillo (PF = 228°C)

De la misma manera se obtuvieron los hidroxí-ácidos siguientes

Y	Hidrácido	Rendt° PF (°C)
ácido 4-bromo-3-hidroxipicnófilico	HBr	sólido amarillo, 82%, 230°C
ácido 4-azido-3-hidroxipicnófilico	HCl	sólido violeta 63%
ácido 3,4-dihidroxipicnófilico	HBr	sólido blanco, 74% 264°C

Ejemplo e):

Preparación de 2-ciano-3,4-dimetoxipiridina

3 g (0,017 moles) de 2-ciano-metoxi-4-nitropiridina obtenida en el ejemplo a) y una solución de metilato de sodio preparada con 0 77 g (0 33 moles) de sodio y 65 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron 100 ml de agua se eliminó el metanol y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se concentró y el residuo se cromatografió (acetato de etilo/etano 1 1) para obtener 1 96 g (rendimiento 72%) de un sólido blanco (PF = 133°C).

Ejemplo f)

Preparación de 2-ciano-3-hidroxi-4-tiometoxipiridina

2 g de 4-bromo-2-ciano-3-metoxipiridina obtenida en el ejemplo b) y 2 16 g de tiometilato de sodio en 40 ml de dimetilformamida anhidra se calentaron a 85°C durante 5 horas. Después de enfriamiento y adición de 20 ml de agua la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se extrajo tres veces con metanol caliente. La fase metanólica enfriada y filtrada se concentró. Se obtuvieron 1 51 g (rendimiento 97%) de un producto de aspecto de miel marrón utilizado en bruto.

Ejemplo g)

Preparación del ácido 3-hidroxi-4-tiometoxipicolínico

2 5 g (0 015 moles) de 2-ciano-3-hidroxi-4-tiometoxipiridina del ejemplo f), 8 5 de hidróxido de potasio y 25 ml de agua se calentaron a reflujo durante 2 5 horas. Se dejó enfriar y en un baño de hielo se neutralizó suavemente con ácido clorhídrico 1N hasta pH = 2-3. Se filtró el sólido formado. Se lavó el sólido una vez con agua y tres veces con acetona. Se secó bajo vacío durante 8 horas. Se obtuvieron 1 81 g (rendimiento 68%) de un sólido blanco (PF = 247°C).

Ejemplo h):

Preparación del ácido 3,4-dimetoxipicolínico

550 549

1 g de 3 4-dimetoxi-2-cianopiridina obtenida en el Ejemplo e) y 3 5 g de hidróxido de potasio en 15 ml de agua se calentaron a 85°C durante una media hora. Se dejó enfriar y en un baño de hielo se añadió suavemente ácido clorhídrico hasta pH = 2-3. Después de concentración hasta sequedad el residuo se extrajo tres veces con metanol caliente. Se dejó enfriar, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido utilizado en bruto.

Ejemplo i):

Preparación del N-óxido del ácido 3-hidroxipicolínico

A una mezcla de 20 ml de ácido acético y 20 ml de agua oxigenada se añadieron 2 g de ácido 3-hidroxipicolínico. La mezcla se llevó a 80°C durante 5 horas. Después de eliminación de los disolventes bajo vacío el sólido obtenido se lavó con alcohol caliente para obtener 2,02 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (PF = 182°C).

Ejemplo de preparación:

3-hidroxi-4-metoxi-N-parafenoxifenilpicolinamida

0,046 g de parafenoxianilina 0 04 g de ácido 3-hidroxi-4-metoxipicolínico (obtenido según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo g)), 0 034 g de 1-hidroxi-benzotriazol y 0 060 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se calentaron en 2 ml de piridina entre 75 y 85°C durante 1 a 2 horas. Después de enfriamiento el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano y 2 ml de ácido clorhídrico 1N. Después de la extracción por diclorometano, concentración y cromatografía sobre sílice se obtuvieron 0,057 g del compuesto del epígrafe sólido amarillo (PF = 186°C).

Ejemplo 1 Compuesto n° 76

4-amino-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida

A 0 14 g de 4-azido-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida (obtenida a partir del compuesto del ejemplo de preparación según los modos operatorios descritos en los

ejemplos a) a g)) disuelto en una mezcla de etanol/acetato de etilo 1 2 se añadió una punta de espátula de paladio sobre carbono al 10% La hidrogenación se realizó a 20 bares de presión y a temperatura ambiente durante 4-5 horas Después de filtración concentración y cromatografía del residuo en acetato de etilo se obtuvieron 0,099 g de un sólido blanco (PF 197°C

Ejemplo 2 Compuesto nº 111

4-formamido-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida

Se calentaron a reflujo 61 2 mg de anhídrido acético y 27 6 mg de ácido fórmico durante 4 horas y se añadieron 46 mg de 4-amino-3-hidroxi-N-parafenoxifenilpicolinamida del ejemplo 1, disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano Después de 8 horas de reflujo la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía para dar 39 mg de un sólido amarillo (PF 208 °C)

Ejemplo 3 Compuesto nº 108

4-amino-3-hidroxi-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Etapas 1

4-azido-3-yodo-N-para[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una mezcla de 25,9 g (0 05 moles) de 4-cloro-3-yodo-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida (preparada a partir del ácido picolínico según el método descrito *Heterocycles* 47, (1998), 811) y 6 5 g (0,1 mol) de nitruro de sodio disuelto en 250 ml de dimetilsulfóxido se calentó a 70°C durante 8 horas Después de enfriamiento la mezcla se vertió sobre un litro de agua El precipitado obtenido se filtró y lavó con éter Se obtuvieron 22 5 g (rendimiento 85%) de un sólido marrón Rf (heptano/acetato de etilo 50/50) 0,45

Etapas 2

4-amino-3-yodo-N-para-[(4-trifluorometil)fenoxi]fenil-

552 \$

picolinamida

Una mezcla de 21 0 g (0,04 mol) de 4-azido-3-yodo-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida y 21 0 g (0 08 moles) de trifenilfosfina en 80 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se hidrolizó durante 1 horas con 100 ml de una solución de cloruro de hidrogeno 1N. El medio se vertió a continuación en 200 ml de agua y se neutraliza por adición de 100 ml de hidróxido de sodio 1N. Después de extracción con acetato de etilo, secado y concentración, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/etano 1 1) para obtener 13 4 g (rendimiento 55%) de un sólido amarillo. Rf (heptano/acetato de etilo 50%50) 0 29.

2

Etapas 3

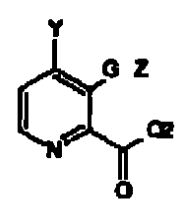
4-amino-3-hidroxi-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una mezcla de 9 15 g (0 018 moles) de 4-amino-3-yodo-N-para-[4-(trifluorometil)fenoxi]picolinamida disuelta en una solución de 82 ml de hidróxido de potasio al 50% acuoso y 20 ml de dimetilsulfóxido se calentó durante 8 horas a 90°C. El medio se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y evaporó. Después de recristalización en metanol se obtuvieron 6,15 g (rendimiento 85%) de un sólido blanco (PF = 202°C).

Los compuestos descritos en las tablas 1 y 2 siguientes se preparan de manera análoga.

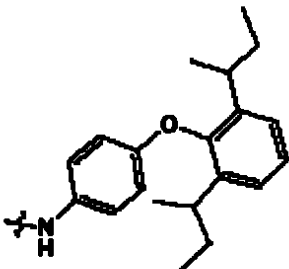
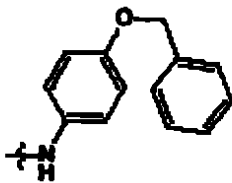
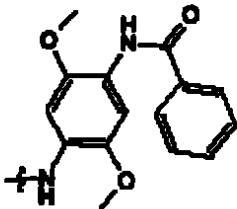
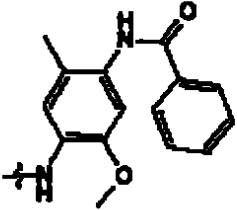
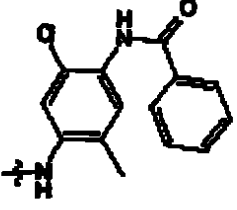
SSB ~~SSB~~

Table 1

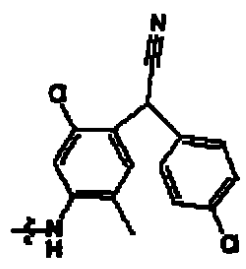
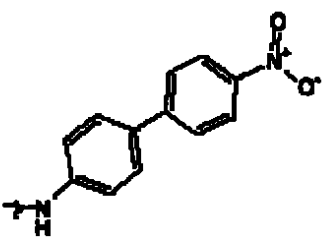
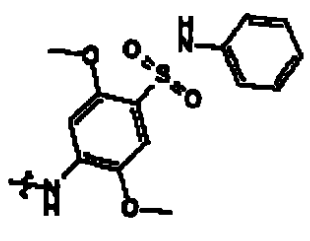
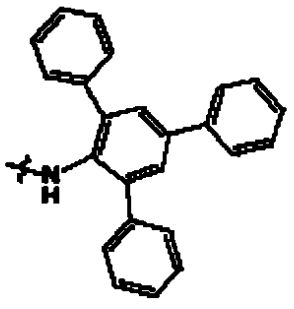
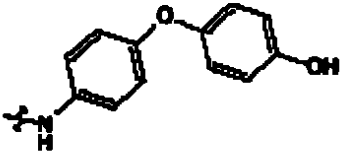


N°	Q2	G-Z	Y	PF
1		HO-	Br	140
2		-OH	Br	108
3		-OH	Br	155
4		-OH	Br	145
5		-OH	Br	118

2

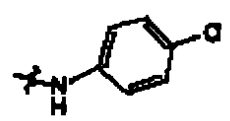
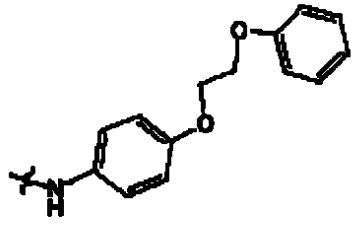
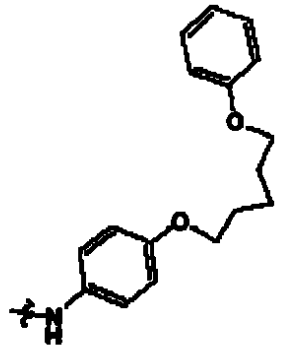
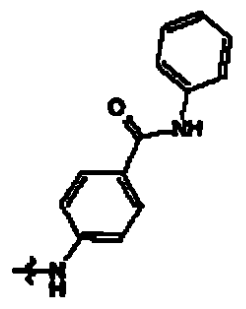
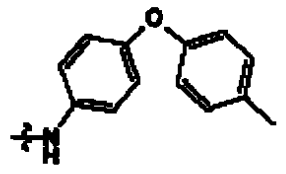
N°	Q2	G Z	Y	PF
6		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ Br	88
7		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ Br	165
8		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ Br	250
9		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ Br	255
10		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ Br	235

555 ~~554~~

Nº	Q2	G Z	Y	PF
11		NH_2	Br	182
12		NH_2	Br	282
13		NH_2	Br	188
14		NH_2	Br	135
15		NH_2	Br	185

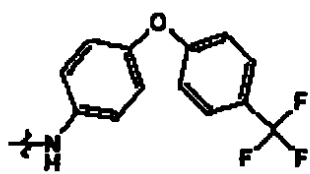
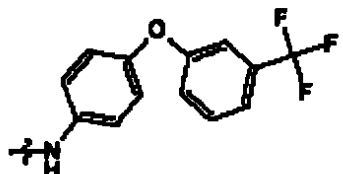
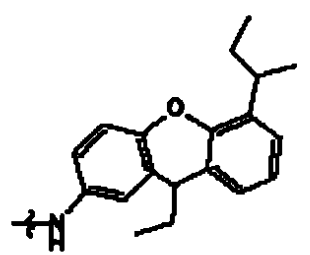
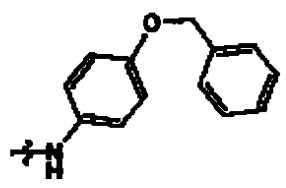
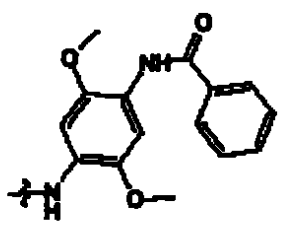
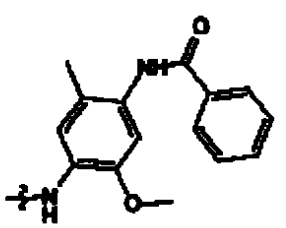
69

556 ~~555~~

N°	Q2	G Z	Y	PF
16		---OH	X^{Br}	181
17		---OH	X^{Br}	180
18		---OH	X^{Br}	122
19		---OH	X^{Br}	256
20		---OH	X^{Br}	188

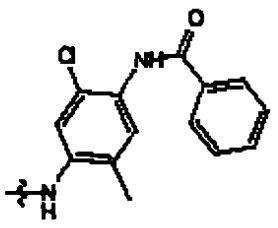
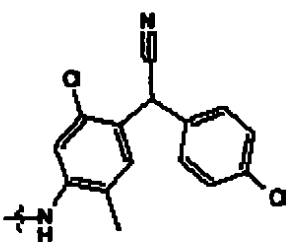
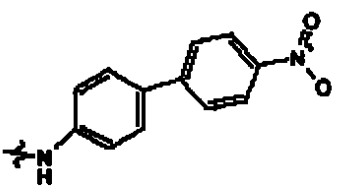
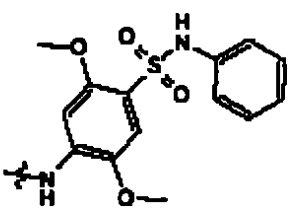
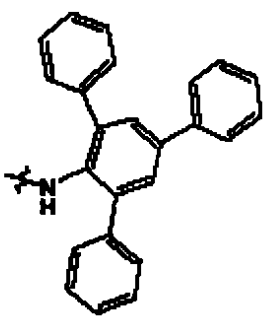
76

55756

N°	Q2	G Z	Y	PF
21		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	182
22		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	138
23		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	150
24		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	208
25		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	210
26		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	242

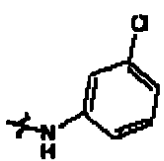
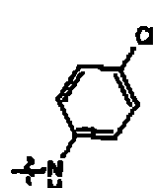
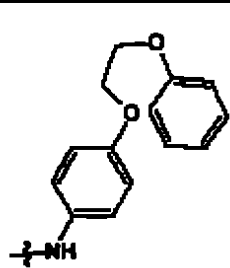
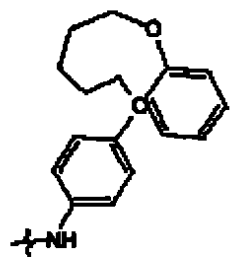
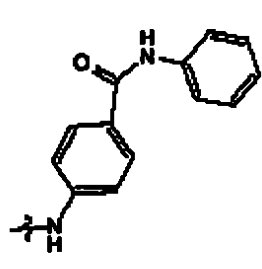
57

555 ~~555~~

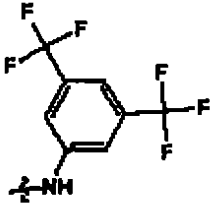
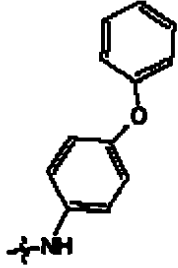
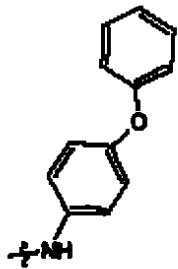
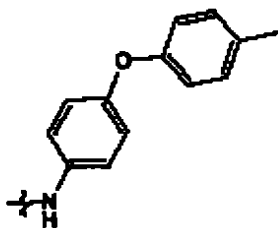
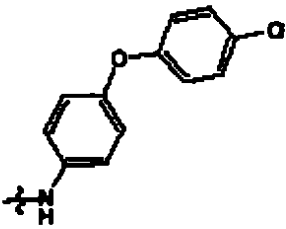
N	Q2	G Z	Y	PF
27		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	243
28		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	212
29		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	
30		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	185
31		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	118

~~555~~

558
559

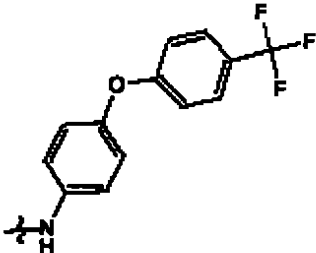
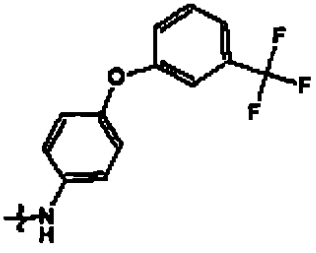
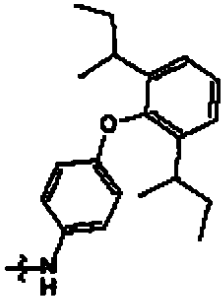
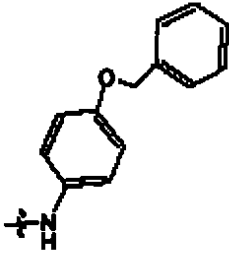
N	Q2	G Z	Y	PF
32		--OH	--S--	172
33		--OH	--S--	214
34		--OH	--S--	172
35		--OH	--S--	122
36		--OH	--S--	248

~~550~~
560

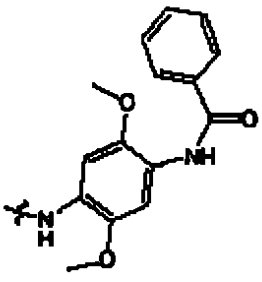
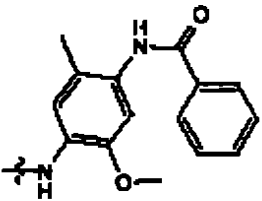
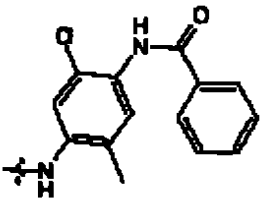
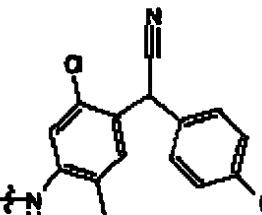
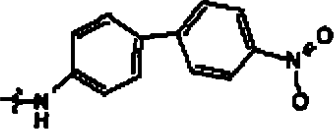
N	Q2	G Z	Y	PF
37	 <chem>*Nc1ccc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>	$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	188
38	 <chem>*Nc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ S	188
39	 <chem>*Nc1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	120
40	 <chem>*Nc1ccc(Oc2ccc(C)cc2)cc1</chem>	$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	148
41	 <chem>*Nc1ccc(Oc2ccc(Cl)cc2)cc1</chem>	$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	148

~~70~~

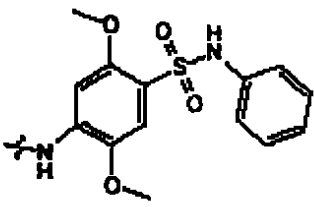
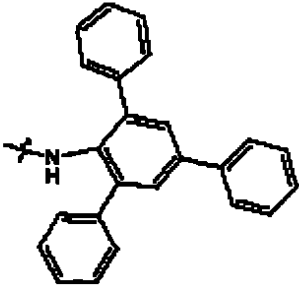
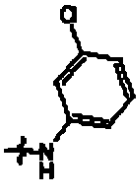
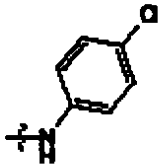
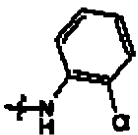
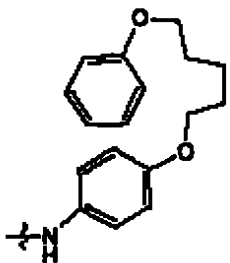
~~561~~
561

N°	Q2	G Z	Y	PF
42		$\text{-}\dot{\text{N}}\text{-OH}$	$\text{-}\dot{\text{N}}^{\text{O}}$	147
43		$\text{-}\dot{\text{N}}\text{-OH}$	$\text{-}\dot{\text{N}}^{\text{O}}$	110
44		$\text{-}\dot{\text{N}}\text{-OH}$	$\text{-}\dot{\text{N}}^{\text{O}}$	66
45		$\text{-}\dot{\text{N}}\text{-OH}$	$\text{-}\dot{\text{N}}^{\text{O}}$	150

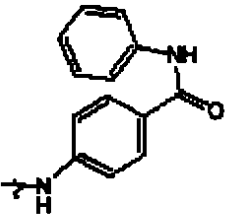
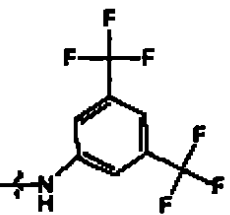
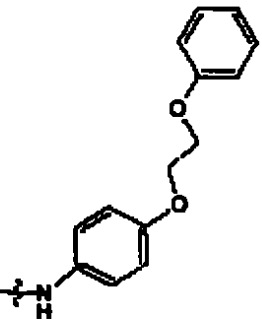
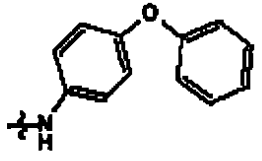
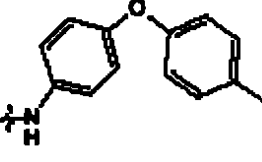
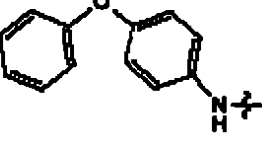
561
562

N	Q2	G Z	Y	PF
46		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	246
47		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	280
48		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	228
49		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	140
50		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	

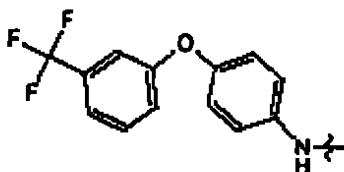
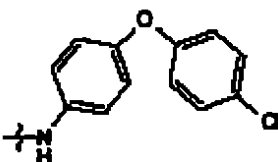
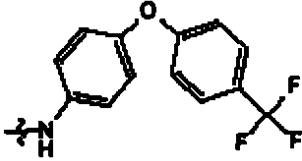
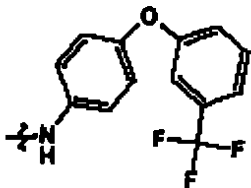
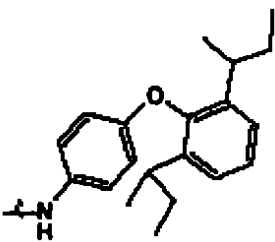
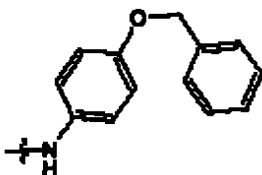
862
863

N	Q2	G Z	Y	PF
51		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	166
52		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	124
53		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	174
54		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	168
55		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	164
56		$\frac{1}{2}$ OH	$\frac{1}{2}$ O	120

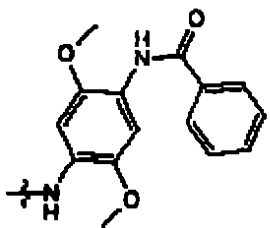
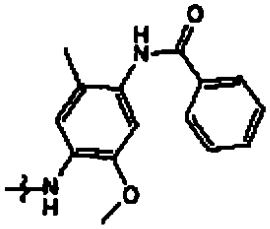
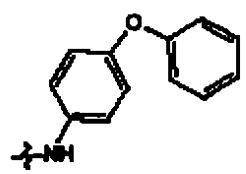
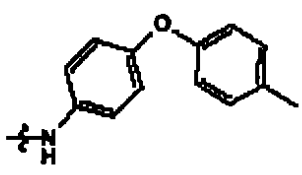
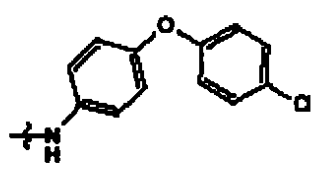
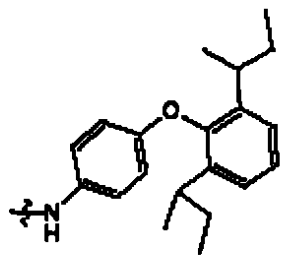
563
564

N	Q2	G Z	Y	PF
57		NH	O	279
58		NH	O	76
59		NH	O	158
60		NH	OH	284
61		NH	OH	285
62		HO	$\text{N}=\text{N}=\text{N}$	138

74

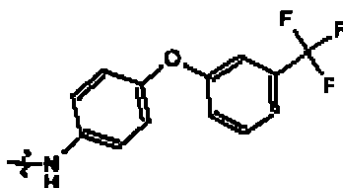
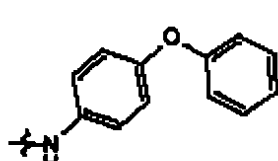
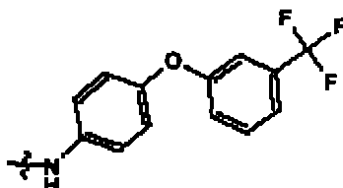
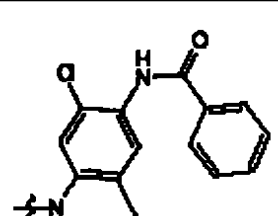
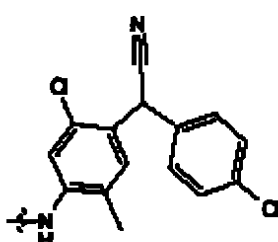
N°	Q2	G Z	Y	PF
63		HO ₂	N=N=N	
64		-OH	OH	271
65		-OH	OH	274
66		-OH	OH	252
67		-OH	OH	272
68		-OH	OH	284

568
566

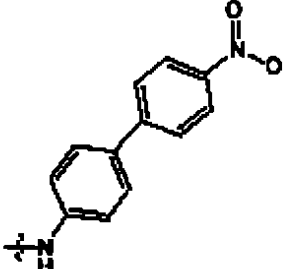
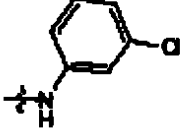
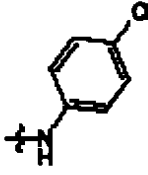
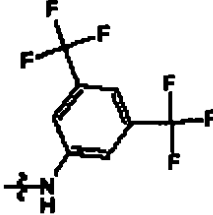
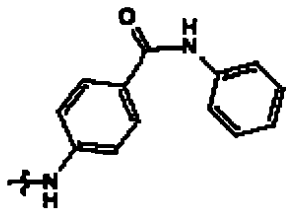
N	Q2	G Z	Y	PF
69				296
70				
71				
72				102
73				114
74				

96

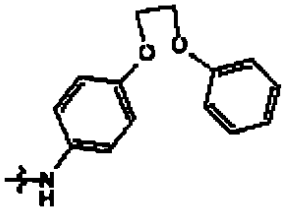
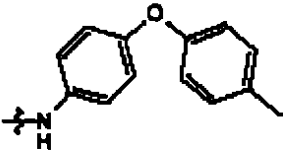
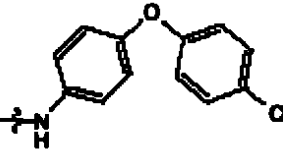
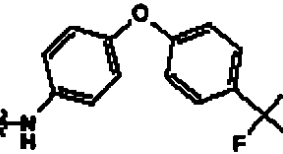
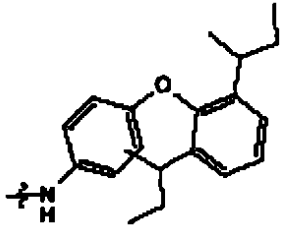
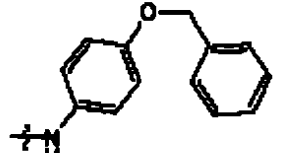
36
567

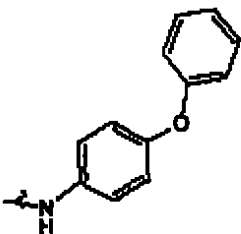
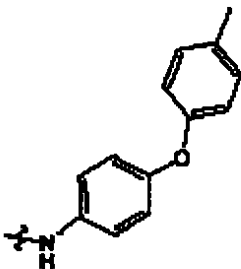
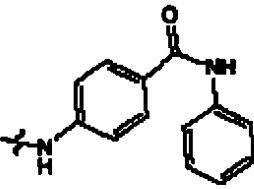
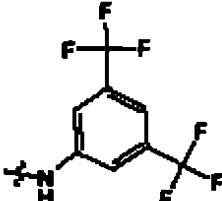
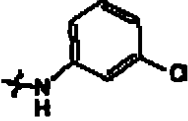
Nº	Q2	G Z	Y	PF
75				136
76				197
77				199
78				
79				148

7

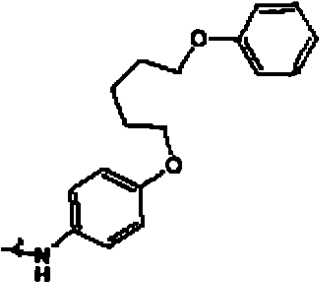
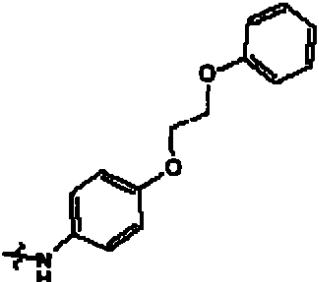
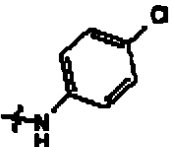
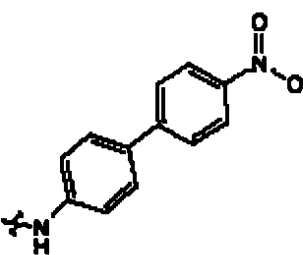
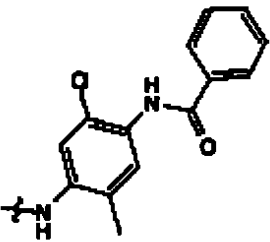
N°	Q2	G Z	Y	PF
80		$\frac{1}{2}\text{OH}$	$\frac{1}{2}\text{OH}$	
81		$\frac{1}{2}\text{OH}$	$\frac{1}{2}\text{OH}$	277
82		$\frac{1}{2}\text{OH}$	$\frac{1}{2}\text{OH}$	288
83		$\frac{1}{2}\text{OH}$	$\frac{1}{2}\text{OH}$	278
84		$\frac{1}{2}\text{OH}$	$\frac{1}{2}\text{OH}$	

~~568~~
569

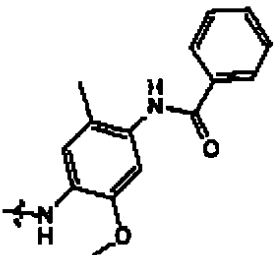
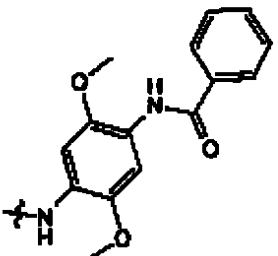
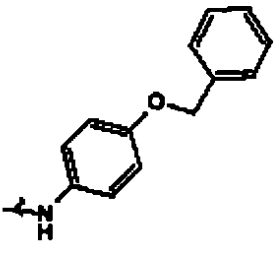
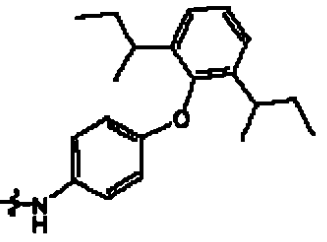
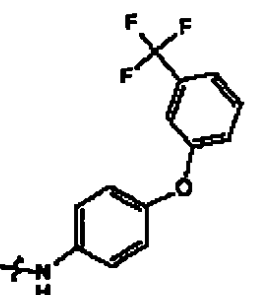
N	O2	G Z	Y	PF
85		--OH	--OH	276
86		--OH	--N=N=N--	121
87		--OH	--N=N=N--	113
88		--OH	--N=N=N--	105
89		--OH	--N=N=N--	106
90		--OH	--N=N=N--	135

N	Q2	G Z	Y	PF
91		--OH		
92		--OH		
93		--OH		
94		--OH		170
95		--OH		142

~~570~~
571

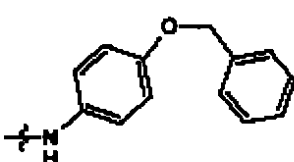
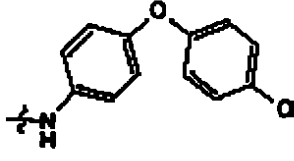
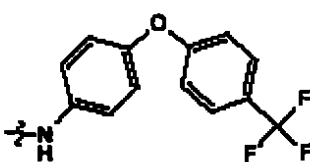
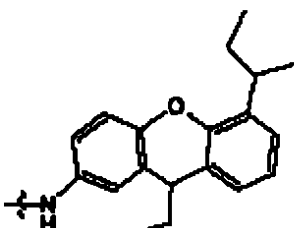
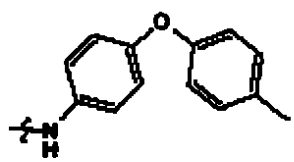
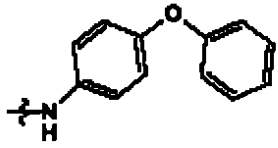
N	Q2	G Z	Y	PF
96		$\text{HO}-$		
97		$\text{HO}-$		
98		$\text{HO}-$		
99		$\text{HO}-$		
100		$\text{HO}-$		

571
572

N	Q2	G Z	Y	PF
101		---OH		
102		---OH		
103		---OH		
104		---OH		117
105		---OH		

572

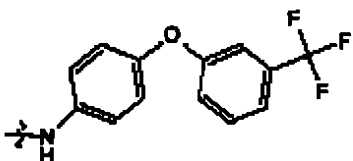
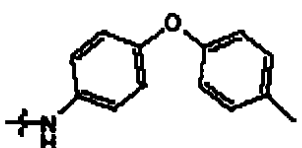
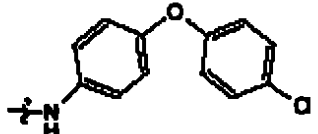
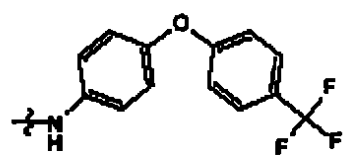
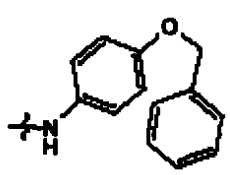
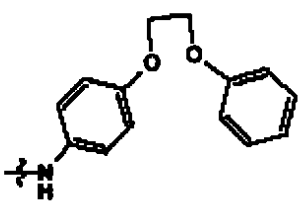
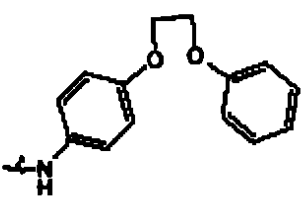
523 572

N	Q2	G Z	Y	PF
106		-OH	-NH_2	214
107		-OH	-NH_2	252
108		-OH	-NH_2	232
109		-OH	-NH_2	246
110		-OH	-NH_2	227
111		-OH	-NH-CO-	208

5

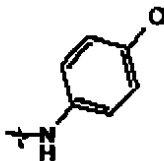
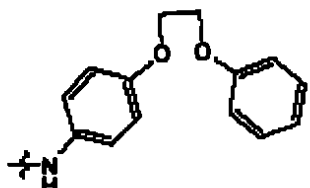
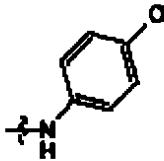
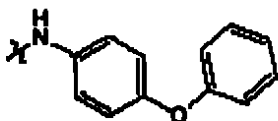
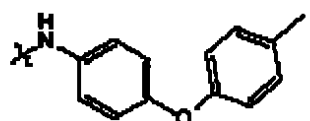
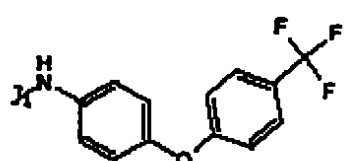
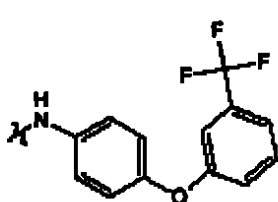
574

573

N	Q2	G Z	Y	PF
112		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		208
113		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		185
114		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		198
115		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		173
116		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		170
117		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		143
118		$\text{-}\dot{\text{Z}}\text{OH}$		230

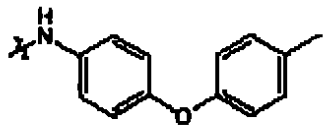
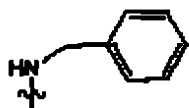
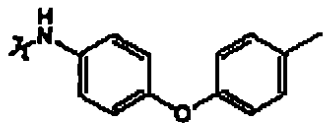
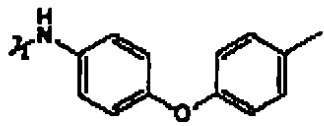
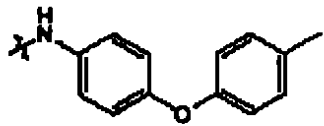
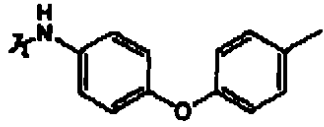
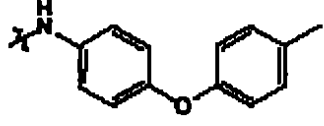
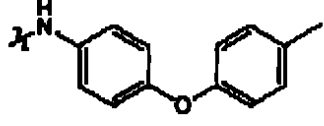
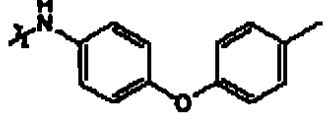
Z

575 ~~574~~

N	Q2	G Z	Y	PF
119		---OH	---N=N=N	128
120		---OH	---NHCHO	232
121		---OH	---NH_2	
122		---OH	---NHCOCH_3	
123		---OH	---NHCOCH_3	
124		---OH	---NHCOCH_3	
125		---OH	---NHCOCH_3	

~~4~~

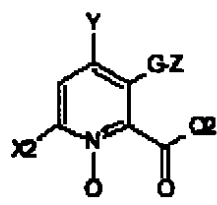
576 ~~575~~

N°	Q2	G Z	Y	PF
126				
127				
128				
129				
130				
131				
132				
133				

~~575~~

577 576

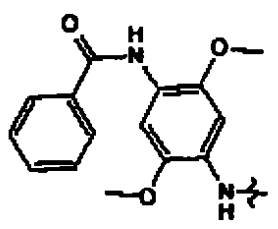
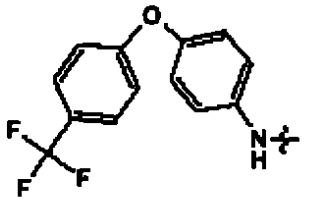
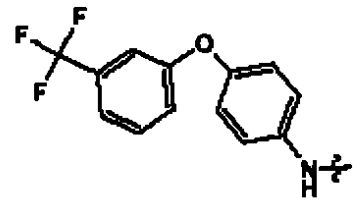
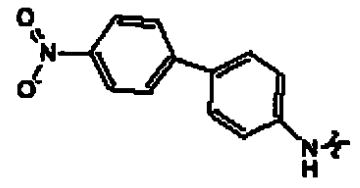
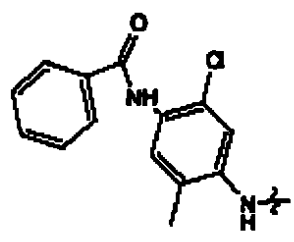
Table 2



N°	Q2	G-Z	Y	X2	PF
134					158
135					158
136					258

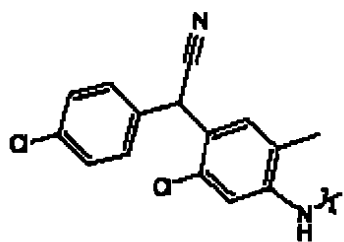
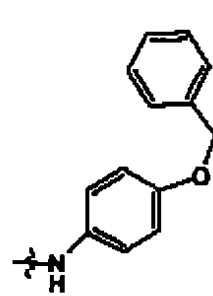
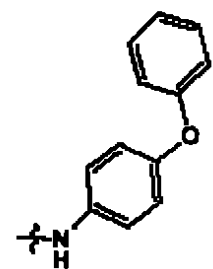
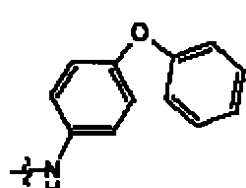
7

570 577

N°	Q2	G-Z	Y	X2	PF
137		HO- +	+ H	+ H	244
138		HO- +	+ H	+ H	156
139		HO- +	+ H	+ H	150
140		HO- +	+ H	+ H	
141		HO- +	+ H	+ H	275

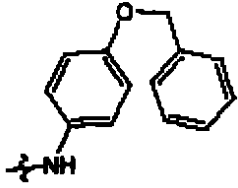
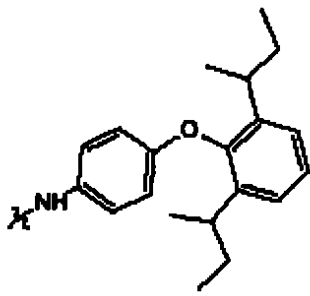
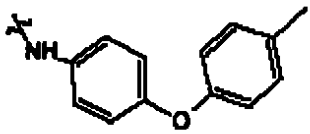
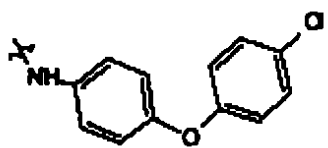
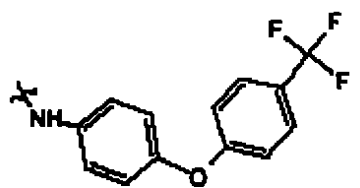
~~88~~

579 578

N°	Q2	G-Z	Y	X2	PF
142		HO ^X	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	178
143		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	114
144		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	128
145		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	Br ⁺	120

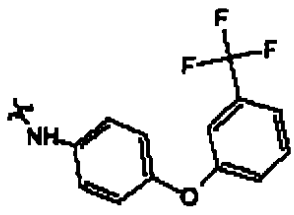
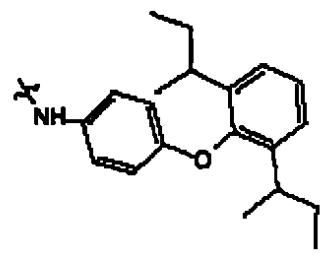
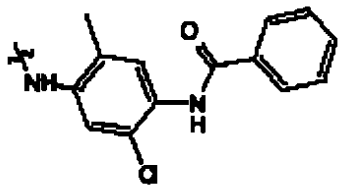
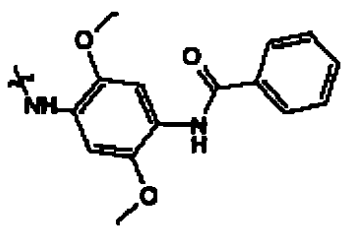
578

500
\$79

N	Q2	G Z	Y	X2	PF
146		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$Br\frac{1}{2}$	146
147		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	
148		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$Br\frac{1}{2}$	151
149		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$Br\frac{1}{2}$	142
150		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$Br\frac{1}{2}$	155

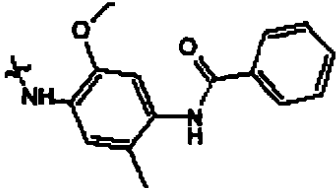
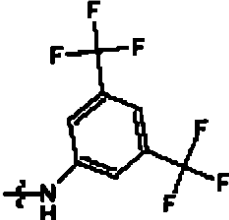
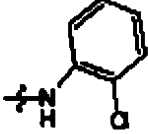
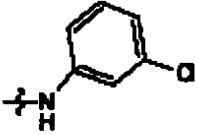
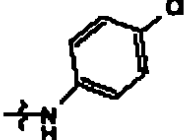
~~8~~

581 580

N°	Q2	G-Z	Y	X2	PF
151		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{Br}{X}$	126
152		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{Br}{X}$	140
153		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{Br}{X}$	262
154		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{Br}{X}$	251

110

502 581

N	Q2	G Z	Y	X2	PF
155		$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{Br}{2}$	239
156		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	176
157		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	178
158		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	172
159		$\frac{1}{2}OH$	$\frac{1}{2}H$	$\frac{1}{2}H$	160

583 582

Ejemplo 4 Compuesto n° 171**4-cloro-3-mercapto-N-para-[3(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida**

5 A una solución de 100 mg (0.25 mmoles) de 4-cloro-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida (preparada a partir del ácido picolínico según el método descrito en *Heterocycles* 47 (1998) 811) en 2 ml de tetrahydrofurano anhidro a -78 °C, se añadieron en 15 minutos 0.32 ml de una solución comercial 2M de diisopropilamido de litio. Después de una hora de agitación a -78°C se añadieron 103 mg (0.40 mmoles) de azufre. La mezcla se agitó tres horas más a -78°C y después se trata con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. A continuación se retiró el baño frío. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x1 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol, 97:3). Se obtuvieron 61 mg (rendimiento 57 %) de un sólido naranja (APCI- 423 M-1).

Ejemplo 5 Compuesto n° 186**4-cloro-3-[[4-metoxifenil]metil]tio]-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida**

30 A una solución de 3.71 g (8.73 mmol) de 4-cloro-3-mercapto-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida y de 1.21 ml (1 equivalente) de trietilamina en 75 ml de tetrahydrofurano se añaden lentamente 1.38 ml de cloruro de 4-metoxibenzilo. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato de

584 583

magnesio anhidro y se evapora El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 50 50) Se obtienen 2 94 g (rendimiento 62 %) de un aceite oscuro (APCI+ 545, M+1)

5

Ejemplo 6 Compuesto n° 199

4-azido-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

10

Una mezcla de 50 g (0 092 mmol) de 4-cloro-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida 30 mg (5 equivalentes) de nitrato de sodio y 1 ml de dimetilformamida se calentó a 60°C durante cinco horas Después de enfriamiento, el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice acetato de etilo/heptano, 50 50 Se obtuvieron 29 mg (rendimiento 57 %) de un aceite amarillo (APCI+ 552, M+1)

20

Ejemplo 7 : Compuesto n° 207

Preparación de la 4-amino-3-mercapto-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

25

A una solución de 200 mg (0 36 mmol) de 4-azido-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida se añadieron 228 mg (2 4 equivalentes) de trifenilfosfina La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se trató con 1 ml de una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico Después de 10 minutos las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 50 50) Se obtuvieron 29 mg (rendimiento 57 %) de un aceite amarillo (APCI+ 552, M+1)

35

585 584

lo/heptano 50 50) Se obtuvieron 99 mg (rendimiento 68 %) de un sólido blanco (APCI+ 404 M-1)

5 **Ejemplo 8** Compuesto n° 190

4-iso-butilamino-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-
[3-(trifluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida

Una solución de 50 mg (0 092 mmol) de 4-cloro-3-
10 {[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(trifluorometil)fe-
noxi]fenilpicolinamida en 1 ml de iso-butilamina se ca-
lentó a 60°C durante 24 horas Después de enfriamiento
se evaporó la amina en exceso y el residuo se purificó
15 por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de eti-
lo/heptano, 50 50) Se obtuvieron 29 mg (rendimiento
54 %) de un aceite incoloro (APCI+, 582 M+1)

Ejemplo 9 Compuesto n° 198

4-iso-butilamino-3-mercapto-N-para-[3-(trifluorometil)fe-
20 noxi]fenilpicolinamida

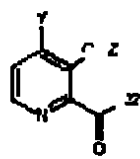
Una solución de 25 mg (0,043 mmol) de 4-iso-
butilamino-3-{[(4-metoxifenil)metil]tio}-N-para-[3-(tri-
25 fluorometil)fenoxi]fenilpicolinamida y de 45 ml (10 equi-
valentes) de méta-cresol en 0,6 ml de ácido trifluoroacé-
tico se calentaron a 70°C durante 24 horas Después de
enfriamiento, el ácido trifluoroacético se evaporó y el
residuo se alcalinizó ligeramente con una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio La mezcla se neutralizó
30 hasta pH=7 con una solución acuosa saturada de cloruro de
amonio y se extrajo con diclorometano Las fases orgáni-
cas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro
y se concentraron El residuo se purificó por cromatogra-
fía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano,

50 50) Se obtuvieron 12 mg (rendimiento 38 %) de un sólido amarillo (APCI+ 462 M+1)

Los compuestos descritos en la tabla 3 siguiente se
5 prepararon de manera análoga

587 586

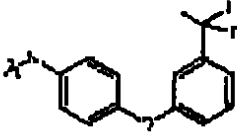
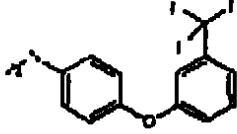
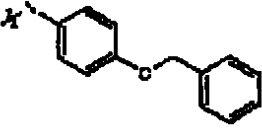
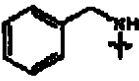
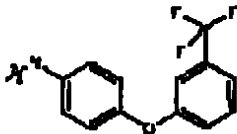
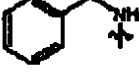
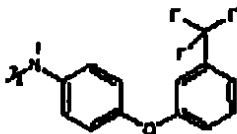
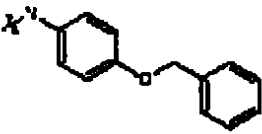
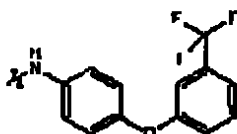
Tabla 3



N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
160				460	461 (M+1)
161				384	385 (M 1)
162				564	
163				396	
164				450	

586

588 587

N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
165				438	
166				433	432 (M-1)
167				455	456 (M 1)
168				509	510 (M+1)
169				445	
170				370	369 (M-1)
171				424	424 (M+1)

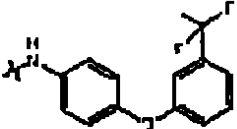
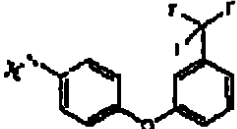
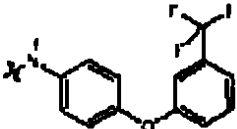
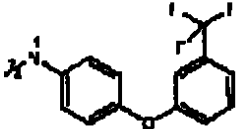
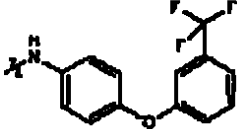
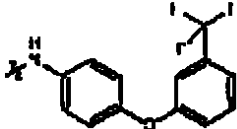
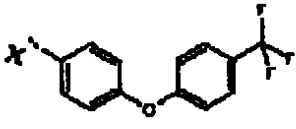
48

589 588

N	Q2	G Z	Y	Masa teorica	Masa observada
172				421	422 (M+1)
173				421	
174				433	
175				391	392 (M+1)
176				407	408 (M+1)
177				412	413 (M+1)
178				466	467 (M+1)

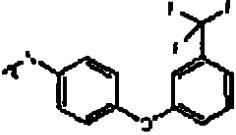
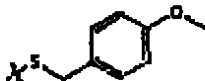
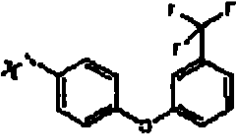
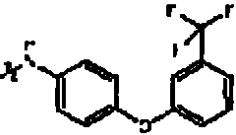
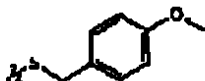
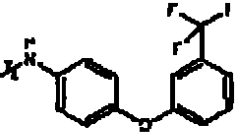
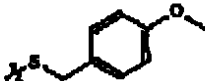
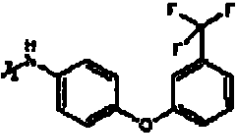
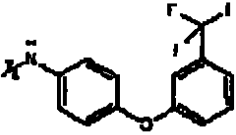
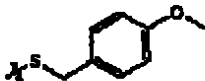
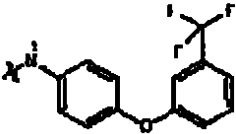
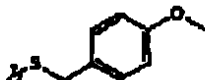
66

590 ~~589~~

N	O2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
179			$+1$	480	479 (M 1)
180			$+0$	484	485 (M 1)
181			$+0$	514	515 (M 1)
182			$+0$	486	
183			$+0$	452	453 (M+1)
184			$+0$	486	487 (M+1)
185			$+0$	438	439 (M 1)

~~101~~

391 590

N	Q2	G Z	Y	Masa teorica	Masa observada
186				544	545 (M+1)
187				539	540 (M+1)
188				567	568 (M+1)
189				581	582 (M+1)
190				581	582 (M+1)
191				593	592 (M-1)
192				579	580 (M+1)

187

592 ~~591~~

N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
173				567	568 (M+1)
194				553	554 (M+1)
195				419	418 (M-1)
196				447	448 (M+1)
197				461	
198				461	460 (M-1)
199				551	552 (M+1)

102

593 592

N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
200				553	554 (M+1)
201				615	618 (M+1)
202				473	
203				264	265 (M+1)
204				370	371 (M+1)
205				738	388 (M/2)
206				490	491 (M+1)
207				405	404 (M-1)

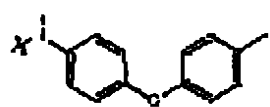
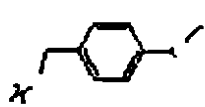
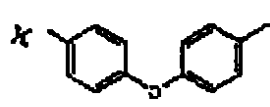
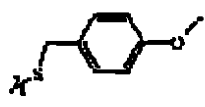
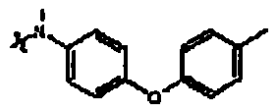
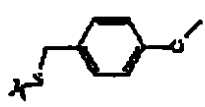
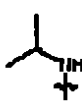
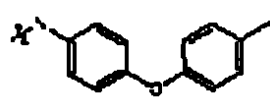
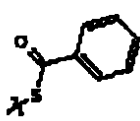
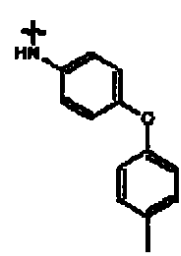
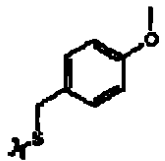
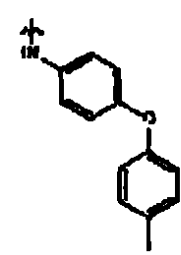
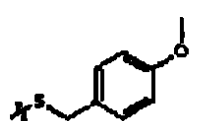
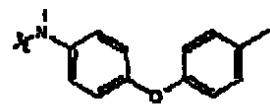
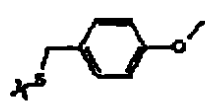
782

594 593

N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
208				384	385 (M + 1)
209				398	399 (M + 1)
210				412	413 (M + 1)
211				412	413 (M + 1)
212				426	427 (M + 1)
213				460	461 (M + 1)
214				410	411 (M + 1)
215				500	501 (M + 1)
216				527	528 (M + 1)

104

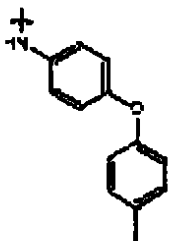
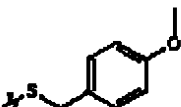
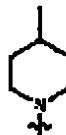
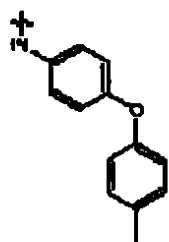
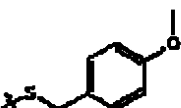
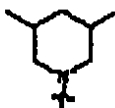
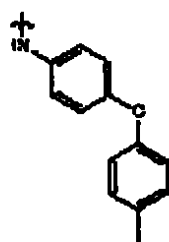
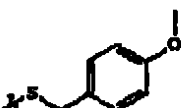
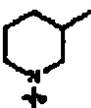
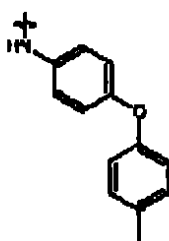
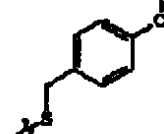
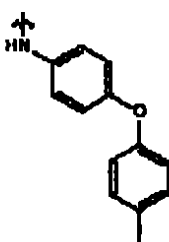
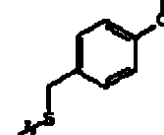
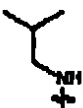
595 ~~594~~

N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
217				539	554 (M+1)
218				485	~88 (M+1)
219				513	513 (M+1)
220				474	474 (M+1)
221				511	511 (M+1)
222				557	557 (M+1)
223				539	540 (M+1)

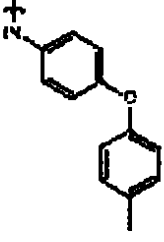
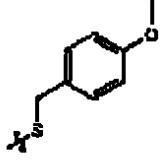
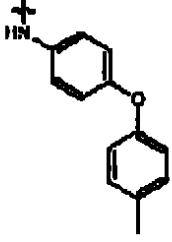
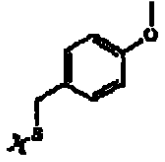
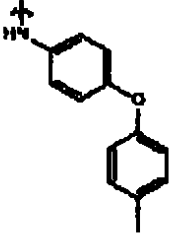
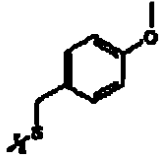
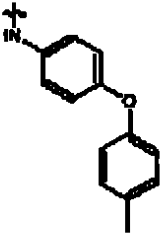
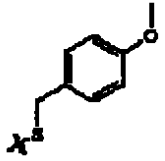
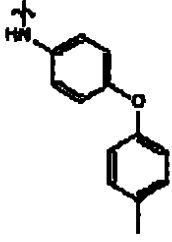
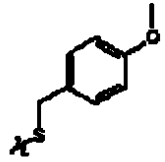
785

596 ~~595~~

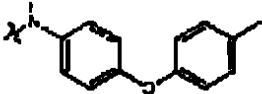
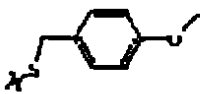
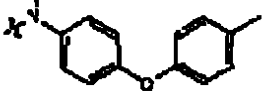
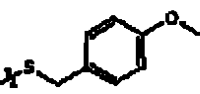
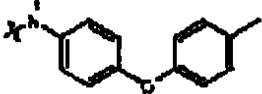
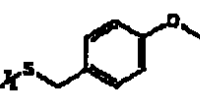
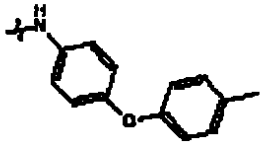
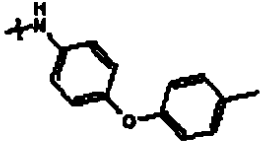
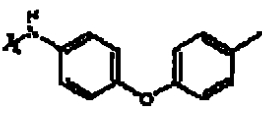
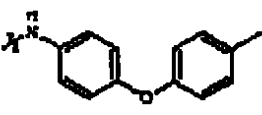
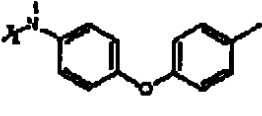
~~926~~

N	Q2	G Z	Y	Masa teorica	Masa observada
224				553	553 (M 1)
225				567	567 (M 1)
226				553	553 (M+1)
227				561	561 (M 1)
228				527	527 (M+1)

597 ~~596~~

N	Q2	G Z	Y	Masa teórica	Masa observada
229				513	513 (M 1)
230				511	511 (M+1)
231				513	513 (M+1)
232				525	525 (M+1)
233				499	499 (M+1)

~~707~~

N	Q2	G Z	Y	Masa teorica	Masa observada
234				527	528 (M+1)
235				501	
236				497	470 (M+1 28)
237				433	432 (M-1)
238				433	432 (M-1)
239				441	442 (M+1)
240				391	382 (M+1)
241				393	394 (M+1)

188

Ejemplos de actividades biológicas de los compuestos de la invención

5 Ejemplo A Ensayo in vivo sobre *Alternaria brassicae*
(Alternariosis de las crucíferas)

Una suspensión acuosa, de concentración 2 g/l de la materia activa ensayada, se obtuvo por trituración fina de ésta en la mezcla siguiente

- 10 - Agua
 - Agente tensioactivo Tween 80 (oleato del derivado polioxietilenado de sorbitán) diluido al 10% en agua 5 ml/mg de materia activa
15 - Arcilla soporte inerte c s p 100%

Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada en materia activa

20 Plantas de rábanos (variedad Pernot) en cubiletes sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 18-20°C, se trataron en la etapa de los cotiledones por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

25 Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

Después de 24 horas, las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas (40 000 esporas por cm³) de *Alternaria brassicae*. Las esporas se recogieron en un cultivo de 12-13 días de edad

30 Las plantas de rábanos contaminadas se pusieron en incubación durante 6-7 días a aproximadamente 18°C, en atmósfera húmeda

La calificación se efectuó 6 a 7 días después de la contaminación, por comparación con las plantas testigos

600 559

En estas condiciones, se observó a la dosis de 250 g/ha, una buena protección (al menos 50%) o total con los compuestos siguientes 108, 110, 112, 115, 116, 130, 133

5

Ejemplo B Ensayo *in vivo* sobre *Septoria nodorum* (septoriosis del trigo)

Una suspensión acuosa, de concentración 2 g/l de la materia activa ensayada, se obtuvo por trituración fina de esta en la mezcla siguiente

- Agua
- Agente tensioactivo Tween 80 (oleato del derivado polioxietilenado de sorbitán) diluido al 10% en agua 5 ml/mg de materia activa
- Arcilla soporte inerte c s p 100%

Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada de materia activa

Plantas de trigo (de la variedad Scipion) en cubiletes sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 12°C, se trataron en la etapa de una hoja (10 cm de altura) por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

Después de 24 horas, las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas (500 000 esporas por cm³) de *Septoria nodorum*. Las esporas se recogieron en un cultivo de 7 días de edad

Las plantas de trigo contaminadas se pusieron en incubación durante 72 horas a aproximadamente 18°C, en atmósfera húmeda, y luego durante 14 horas a 90% de humedad relativa

La calificación se efectuó 15 a 20 días después de la contaminación, por comparación con las plantas testigos

En estas condiciones, se observó, a la dosis de 250 g/ha, una buena protección (al menos 50%) o total con los
5 compuestos siguientes 108, 110, 112, 133

Ejemplo C Ensayo in vivo sobre *Magnaporthe grisea*
(piriculariosis del arroz)

10

Una suspensión acuosa de concentración 50 mg/l de la materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de esta en la mezcla siguiente

15

- Agua
- Acetona al 2%

20

Plantas de arroz, (de la variedad Koshihirakari), sembradas en suelo de KUREHA y cultivadas en un tiesto de plástico de 33 cm² hasta la etapa de 3-4 hojas, se trataron por pulverización de la suspensión acuosa precedentemente descrita

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía materia activa

25

24 horas después del tratamiento, las plantas se contaminaron por pulverización de una suspensión acuosa de esporas (500 000 esporas por cm³) de *Magnaporthe grisea*

30

Las plantas de arroz contaminadas se colocaron en un incubador durante 24 horas a 25°C, en atmósfera húmeda, y luego durante 5 a 7 días en una cámara de incubación a 20-25°C y 70-90% de humedad relativa

La calificación se efectuó 5 a 7 días después de la contaminación, por recuento de las lesiones sobre la primera hoja de la planta

602 604

En estas condiciones, se observó, a la dosis de 250 g/ha, una buena protección (al menos 50%) o total con los compuestos siguientes 62, 114, 115

5

Ejemplo D Ensayo *in vivo* sobre *Erysiphe graminis* f sp *tritici* (oidio del trigo)

10 Una suspensión acuosa, de concentración 2 g/l de la materia activa ensayada, se obtuvo por trituración fina de ésta en la mezcla siguiente

- Agua
- Agente tensioactivo Tween 80 (oleato del derivado polioxietilenado de sorbitan) diluido al 10% en agua 5 ml/mg de materia activa
- Arcilla soporte inerte c s p 100%

20 Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con agua con el fin de obtener la concentración deseada de materia activa

25 Plantas de trigo (de la variedad Audace) en tiestos sembrados sobre un sustrato de turba-tierra puzolana 50/50 y cultivados a 12°C, se trataron hasta la etapa de una hoja (10 cm de altura) por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

30 Después de 24 horas, las plantas se contaminaron por espolvoreamiento con esporas de *Erysiphe graminis* f sp *Tritici*, efectuándose el espolvoreamiento con ayuda de plantas enfermas

La calificación se efectuó 7 a 14 días después de la contaminación, en comparación con las plantas testigos

En estas condiciones, se observó a la dosis de 500 g/ha, una buena protección (al menos 50%) o total con el compuesto descrito en el ejemplo 108

5

Ejemplo E Ensayo in vivo sobre *Rhizoctonia solani*
(Rizotona del arroz)

10

Una suspensión acuosa, de concentración 100 mg/l, de la materia activa ensayada se obtuvo por trituration fina de ésta en la mezcla siguiente

- Agua
- 15 - Acetona al 2%

Plantas de arroz (de la variedad Koshihirakari), sembradas en suelo de KUREHA y cultivadas en un tiesto de plástico de 33 cm² hasta la etapa de 7-8 hojas, se trataron por pulverización de la suspensión acuosa precedentemente descrita

20

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía materia activa

Después de 24 horas, cada planta se contaminó por deposición de un disco tratado con agar de cultivo fúngico tomado sobre un cultivo de *Rhizoctonia solani* sobre PDA, entre el tallo y la vaina foliar

25

Las plantas contaminadas se incubaron a continuación durante 24 horas a 25°C en una atmósfera al 100% de humedad, y a continuación se incubaron durante 5 a 7 días a una humedad relativa comprendida entre 70 y 90%

30

La calificación se efectuó 7 días después de la contaminación, por medida de la altura de la lesión sobre la planta en comparación con los controles

En estas condiciones, a una dosis de 100 ppm, una buena protección (al menos 50%) se observó con los compuestos descritos como en el ejemplo 62, 133

5

Ejemplo F Ensayo *in vivo* sobre *Septoria tritici*
(septoriosis del trigo)

Una suspensión acuosa, de concentración 1,5%, de la
10 materia activa ensayada se obtuvo por trituración fina de ésta en una formulación del tipo suspensión concentrada, por ejemplo tal como la descrita en los ejemplos anteriores denominados SC1, SC2 o SC3)

Esta suspensión acuosa se diluyó seguidamente con
15 agua con el fin de obtener la concentración deseada de la materia activa, es decir, 2 g/l

Plantas de trigo (de la variedad Scipion) en
cubiletes sembrados sobre un sustrato de turba-tierra
puzolana 50/50 y cultivados a 12°C, se trataron hasta la
20 etapa de una hoja (10 cm de altura) por pulverización de la suspensión acuosa descrita anteriormente

Las plantas utilizadas como testigos se trataron con una solución acuosa que no contenía la materia activa

Después de 24 horas, las plantas se contaminaron por
25 pulverización de una suspensión acuosa de esporas (500 000 esporas por ml) de *Septoria tritici*. Las esporas se recolectaron en un cultivo de 15 días de edad, y se pusieron en suspensión en una suspensión nutritiva compuesta de

- 30
- 1,5 g/l de gelatina
 - 0,5 g/l de oleato de sodio
 - 24 g/l de PDB

Las plantas de trigo contaminadas se pusieron en incubación durante 72 horas a aproximadamente 20°C, al

100% de humedad relativa, y luego durante 15 días al 80% de humedad relativa

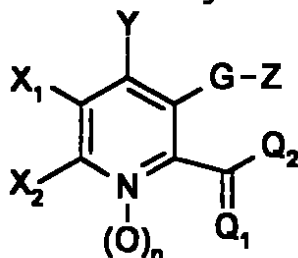
La calificación se efectuó 15 a 20 días después de la contaminación en comparación con las plantas testigos

- 5 En estas condiciones, se observó a la dosis de 500 g/ha, una buena protección (al menos 50%) con los compuestos descritos como ejemplo 108

~~11~~

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que

5

- G representa un átomo de oxígeno o azufre,
- n representa 0 o 1,
- Q₁ se elige entre un átomo de oxígeno, azufre, un grupo NR₁ y un grupo N-NR₄R₅,

10

- Q₂ se elige entre un grupo R₂, SR₃ y un grupo -NR₄R₅,
o bien

15

- Q₁ y Q₂ pueden formar juntos un ciclo de 5 a 7 átomos que contiene 2 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más radicales iguales o diferentes elegidos entre los halógenos, radicales alquilo y haloalquilo,

20

- Z se elige entre un átomo de hidrógeno, un radical ciano, un radical alquilo, alilo, arilo, arilalquilo, propargilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxi-alquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, alcóxicarbonilaminoalquilo, aminocarbonilaminoalquilo, alcóxicarbonilo, N-alquilaminocarbonilo,

25

N,N-dialquilaminocarbonilo, acilo, tioacilo,

30

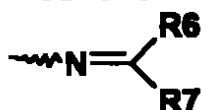
alcóxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo, alquilsulfinilo,

607 606

- haloalquilsulfinilo, alquilsulfonylo,
haloalquilsulfonylo, alcoxysulfonylo,
aminosulfonylo, N-alquilaminosulfonylo,
N,N-dialquilaminosulfonylo, arilsulfinilo,
5 arilsulfonylo, ariloxi-sulfonylo,
N-arilaminosulfonylo, N,N-diarilaminosulfonylo, y
N,N-arilalquilaminosulfonylo
- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical
10 hidroxil, mercapto, nitro, tiocianato, azido,
ciano, pentafluorosulfonylo, un radical alquilo,
haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio,
alcoxialquilo, haloalcoxialquilo,
alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,
15 cianoalquilo, cianoalcoxil, cianoalquiltio,
alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,
alquilsulfonylo, haloalquilsulfonylo,
alcoxysulfonylo,
un grupo cicloalquilo, halocicloalquilo,
20 alquenoil, alquinoil, alquenoiloxil, alquinoiloxil,
alquenoiltio, alquinoiltio,
un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino,
-NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀, N-alquilaminocarbonilamino,
N,N-dialquilaminocarbonil-amino, aminoalquilo,
25 N-alquil-aminoalquilo, N,N-dialquilaminoalquilo,
acilaminoalquilo, tioacilamino,
alcoxitiocarbonilamino, N-alquil-
aminotiocarbonilamino,
N,N-dialquilaminotiocarbonilamino, N,N-arilal-
30 quilaminocarbonilamino, N-alquilsulfinilamino,
N-alquil-sulfonylamino,
N-alquil-(alquilsulfonyl)amino,
N-arilsulfinilamino, N-arilsulfonylamino,
N-alcoxysulfonylamino, N-alcoxysulfinilamino,
35 N-haloalcoxysulfinil-amino,

/

N-haloalcoxisulfonilamino,
 N-arilamino, N N-diarilamino, arilcarbonilamino,
 alcoxí-carbonilamino, N-arilaminocarbonilamino,
 N,N-diarilamino-carbonilamino,
 5 ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino,
 N-arilaminotiocarbonilamino,
 N,N-diarilaminotiocarbonilamino,
 N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,
 un radical acilo, carboxi, carbamoilo,
 10 N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,
 alcoxícarbamoilo inferior, N-arilcarbamoilo,
 N,N-diarilcarbamoilo, ariloxícarbamoilo,
 N,N-arilalquilcarbamoilo, y
 un grupo imino de fórmula



- 15
- X₁ y X₂ son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxí, mercapto, nitro, tiocianato, azido,

20 ciano, pentafluoro-sulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alcoxí, haloalcoxí, alquiltio, haloalquiltio, alcoxíalquilo, haloalcoxíalquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, cianoalcoxí, cianoalquiltio,

25 alquilsulfinilo, haloalquil-sulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, y alcoxí-sulfonilo, o bien

30

• X₁ y X₂ pueden también estar unidos entre sí, formando así un ciclo de 4 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre azufre, oxígeno,

609 608

nitrógeno y fosforo,

- 5 • R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,

10 cianoalquilo, acilo, un radical nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, 3-oxetaniloxicarbonilo, un radical N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, alcoxycarbonilo, alquiltiocarbonilo, haloalcoxycarbonilo,

15 alcoxitiocarbonilo, haloalcoxitiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, alquenilo, alquinilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, N-alquilaminoalquilo, y N,N-dialquilaminoalquilo, o bien

20 un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_9 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_9$, o bien,

25 • R_1 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son iguales o diferentes y se eligen independientemente uno de otro entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido,

30 haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, ariloxi, arilalcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, cianoalquilo, alquilo, un

35 radical nitro, ciano, carboxi, carbamoilo,

7/9

- 3-oxetaniloxicar-bonilo, un radical
 N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo,
 alcoxycarbonilo, alquiltiocarbonilo,
 haloalcoxycarbonilo, alcoxitiocarbonilo,
 5 haloalcoxitiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo,
 alquenilo, alquinilo, N-alquilamino,
 N,N-dialquilamino, N-alquilaminoalquilo, y
 N,N-dialquilaminoalquilo, o bien
 un radical elegido entre arilo, arilalquilo,
 10 heterociclilo y heterociclilalquilo,
 opcionalmente sustituido con uno o más radicales
 R_9 y/o arilo y/o aril-alquilo, iguales o
 diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_9$, o bien,
- R_4 y R_5 por un lado o R_6 y R_7 por otro pueden
 15 estar unidos entre sí, formado así un ciclo de 4
 a 8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o
 totalmente insaturado, y que comprende
 opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos
 entre azufre, oxígeno, nitrógeno y fósforo,
- 20
- T representa un enlace directo o un radical
 divalente elegido entre un radical $-(CH_2)_m-$,
 teniendo m un valor comprendido entre 1 y 12,
 ambos incluidos, estando dicho radical
 25 opcionalmente interrumpido o limitado por uno o
 dos heteroátomos elegidos entre nitrógeno,
 oxígeno y/o azufre, un radical oxialquilenilo,
 alcoxialquilenilo, carbonilo $(-CO-)$,
 oxycarbonilo $(-O-CO-)$, carboniloxi $(-CO-O-)$,
 30 sulfinilo $(-SO-)$, sulfonilo $(-SO_2-)$, oxisulfonilo
 $(-O-SO_2-)$, sulfoniloxi $(-SO_2-O-)$, oxisulfinilo
 $(-O-SO-)$, sulfiniloxi $(-SO-O-)$, tio $(-S-)$, oxí
 $(-O-)$, vinilo $(-C=C-)$, etinilo $(-C \equiv C-)$, $-NR_9-$,
 $-NR_9O-$, $-ONR_9-$, $-N=N-$, $-NR_9-NR_{10}-$, $-NR_9-S-$,
 35 $-NR_9-SO-$, $-NR_9-SO_2-$, $-S-NR_9-$, $-SO-NR_9-$, $-SO_2-NR_9-$,

-CO-NR₉-O-, y -O-NR₉-CO-,

- R₈ se elige entre un átomo de hidrógeno y un radical arilo, o heterociclilo,
- R₉ y R₁₀, iguales o diferentes, se eligen independientemente uno de otro entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano o pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, arilalquilo, cianoalquilo, cianoalcoxi, cianoalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, y alcoxisulfonilo,

así como los posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/o ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides de los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido aquí anteriormente,

con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o un radical N₃, Q₂ representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₅ no puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono

2 Compuestos según la reivindicación 1, en los que

612 611

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
 - siendo los demás sustituyentes tal como se han definido en la reivindicación 1,
- 5 así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides, con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical
- 10 dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a
- 15 12 átomos de carbono

- 3 Compuestos según la reivindicación 1, en los que
- Q_1 se elige entre un átomo de oxígeno y de
- 20 azufre,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido en la reivindicación 1,
- así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
- 25 tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides, con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical
- dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa
- 30 un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono

121

613 612

4 Compuestos según la reivindicación 1, en los
que

- Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilamino-alquilo, acilamino-alquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo, o alquilsulfinilo,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido en la reivindicación 1,

así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides,

- con la condición de que cuando Q₁ representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y representa un radical NH₂, o un radical N₃, Q₂ representa un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₅ no puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono

5 Compuestos según la reivindicación 1, en los
que

- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, -NHCOR₁₀, -NHCSR₁₀, N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino,

641 613

ariltiocarbonilamino, ariloxitiotiocarbonilamino, y
N,N-arilalquilaminotiotiocarbonilamino,

- siendo los demás sustituyentes tal como se han
definido en la reivindicación 1,

5

así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos
y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides,

con la condición de que cuando Q₁ representa

- 10 oxígeno, G-Z representa un radical
dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y
representa un radical NH₂, o un radical N₃, Q₂ representa
un radical -NR₄R₅ y R₄ representa un radical alquilo que
comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R₅ no
15 puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a
12 átomos de carbono

6 Compuestos según la reivindicación 1, en los

20 que

- Q₂ representa un grupo -NR₄R₅, en el que R₄
representa un átomo de hidrógeno, y R₅ se elige
entre un radical alquilo que comprende de 1 a 12
átomos de carbono en cadena lineal o ramificada,
25 opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxi,
haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alqueniilo,
alquinilo y un radical elegido entre arilo,
arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,
opcionalmente sustituido con uno o más radicales
30 R₆ y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o
diferentes y/o un agrupamiento -T-R₆,
• siendo los demás sustituyentes tal como se han
definido anteriormente,
• siendo los demás sustituyentes tal como se han
35 definido en la reivindicación 1,

65 67d

así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides,

con la condición de que cuando Q_1 representa
 5 oxígeno, G-Z representa un radical
 dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y
 representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa
 un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que
 comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no
 10 puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a
 12 átomos de carbono

7 Compuestos según la reivindicación 1 que poseen
 15 las características siguientes, tomadas aisladamente o en
 combinación

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de
 20 hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y
 susceptible de volver a dar hidrógeno, por
 ejemplo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo,
 alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,
 N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo,
 25 acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo,
 alcóxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo,
 N,N-dialquilaminotiocarbonilo, o alquilsulfinilo,
- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical
 hidroxil, mercapto, nitro, tiocianato, azido,
 30 ciano, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo,
 haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio,
 alcóxialquilo, haloalcóxialquilo,
 alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,
 alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo,
 35 alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,

616 615

- alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, $-NHCOR_{10}$, $-NHCSR_0$, N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino, ariltiocarbonilamino, ariloxitiotiocarbonilamino, N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,
- 5
- Q_1 se elige entre un átomo de oxígeno y de azufre,
 - Q_2 representa un grupo $-NR_4R_5$, en el que R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 se elige
- 10 entre un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo, alquinilo y un radical elegido entre arilo,
- 15 arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o mas radicales R_6 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_6$,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han
- 20 definido en la reivindicación 1,
- así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides,
- con la condición de que cuando Q_1 representa
- 25 oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarboniloxi o dialquilaminotiocarboniloxi, Y representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no
- 30 puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono

127

8 Compuestos segun la reivindicacion 1 o la reivindicacion 7 que poseen las características siguientes

- 5 • X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por ejemplo, alcoxialquilo, haloalcoxi-alquilo,
- 10 alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo, o alquilsulfinilo,
- 15 • Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxil, mercapto, nitro, tiocianato, azido, ciano, pentafluorosulfonilo, un radical alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo,
- 20 alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxisulfonilo, un grupo amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, $-NHCOR_{10}$, $-NHCSR_{10}$,
- 25 N-arilamino, N,N-diarilamino, arilcarbonilamino, ariltiocarbonilamino, ariloxitiocarbonilamino, N,N-arilalquilaminotiocarbonilamino,
- Q_1 se elige entre un átomo de oxígeno y de azufre,
- 30 • Q_2 representa un grupo $-NR_4R_5$, en el que R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 se elige entre un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono en cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido, haloalquilo, alcoxi,
- 35 haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquenilo,

~~EX-1~~

- alquínilo y un radical elegido entre arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales R_9 y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o
- 5 diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_8$,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido en la reivindicación 1,

- así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides, con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical dialquilaminocarbonilo o dialquilaminotiocarbonilo, Y
- 10 y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides, con la condición de que cuando Q_1 representa oxígeno, G-Z representa un radical
- 15 representa un radical NH_2 , o un radical N_3 , Q_2 representa un radical $-NR_4R_5$ y R_4 representa un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono, entonces R_5 no puede representar un radical alquilo que comprende de 1 a 12 átomos de carbono

20

9 Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes que poseen las características siguientes

- X_1 y X_2 representan cada uno un átomo de hidrógeno,
- 25
- Z se elige entre un radical alquilo y un átomo de hidrógeno o un radical fácilmente eliminable y susceptible de volver a dar hidrógeno, por ejemplo, alcoxilalquilo, haloalcoxil-alquilo, alquiltioalquilo, haloalquiltioalquilo,

30

N-alquilamino-alquilo, N,N-dialquilaminoalquilo, acilaminoalquilo, acilo, tioacilo, cianoalquilo, alcoxitiocarbonilo, N-alquilaminotiocarbonilo, N,N-dialquilaminotiocarbonilo, o alquilsulfinilo,

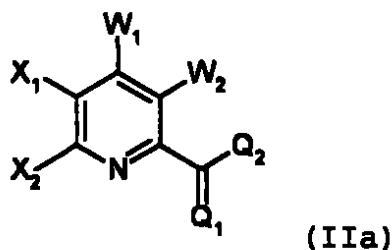
- Y se elige entre un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, azido, alquiltio, alquilsulfonilo, un grupo amino, $-NHCOR_{10}$, y $-NHCSR_{10}$,
- Q_1 representa un átomo de oxígeno,
- 5 • Q_2 representa un grupo $-NR_4R_5$, en el que R_4 representa un átomo de hidrógeno, y R_5 se elige entre un radical arilo, arilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales
- 10 R_6 , y/o arilo y/o arilalquilo, iguales o diferentes y/o un agrupamiento $-T-R_8$,
- siendo los demás sustituyentes tal como se han definido en la reivindicación 1,

- 15 así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides

- 20 10 Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, que son
 - 4-amino-3-hidroxilo-N-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-2-piridincarboxamida,
 - 25 • 4-(formilamino)-3-hidroxilo-N-{4-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-piridincarboxamida,
 - 4-amino-3-hidroxilo-N-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-piridincarboxamida,
 - 30 • N-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-(formilamino)-3-hidroxilo-2-piridincarboxamida,
 - 4-(formilamino)-3-hidroxilo-N-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}-2-piridincarboxamida, y

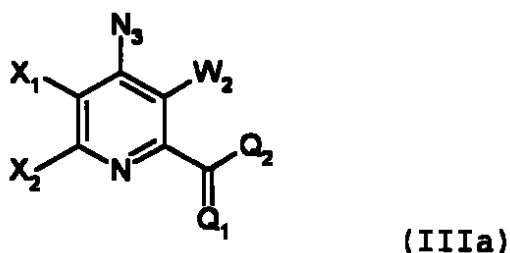
- N-[4-(benciloxi)fenil]-4-(formilamino)-3-hidroxi-2-piridincarboxamida,
así como sus posibles N-óxidos, isómeros geométricos y/u ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
5 tautómeras, sales y complejos metálicos y metaloides

11 Procedimiento de preparación de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 10, en los que G representa oxígeno, caracterizado porque se hace
10 reaccionar un compuesto de fórmula (IIa)



15 en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1, y W_1 y W_2 , iguales o diferentes, representan independientemente uno de otro un átomo de halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo,

20 con una sal de ácido nítrico, siendo efectuada dicha reacción en un disolvente polar aprotico, a reflujo o a una temperatura comprendida entre 20°C y 200°C, para producir compuestos de fórmula (IIIa)



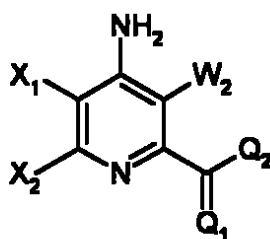
25 en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido anteriormente, y W_2 representa un átomo de halógeno

178

621 620

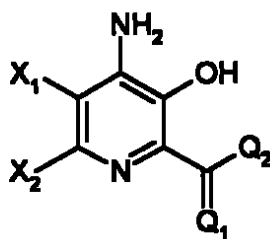
elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo,
que despues son opcionalmente reducidos para dar los
derivados aminicos correspondientes de fórmula (IVa)

5



(IVa)

- en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido
anteriormente, y W_2 representa un atomo de halogeno
10 elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo,
por acción de un agente reductor, en presencia de un
catalizador,
pudiendo después hidrolizarse los derivados halogenados
de fórmula (IVa) para dar los derivados
15 3-hidroxipicolínicos de fórmula (Va)



(Va)

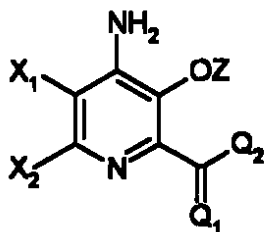
- en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido
20 anteriormente,

- por acción de una base inorganica, efectuándose
generalmente dicha reacción a una temperatura comprendida
entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente,
25 en un disolvente polar aprótico dipolar,

pudiendo someterse a continuación los compuestos de

622 621

fórmula (Va) a diversas reacciones de alquilacion bien conocidas por los expertos en la técnica, para producir compuestos de fórmula (VIa)

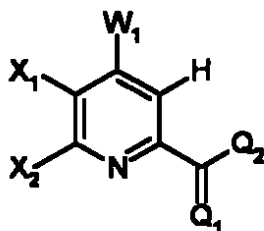


5

(VIa)

en la que X_1 , X_2 , Z , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1

- 10 12 Procedimiento de preparación de los compuestos segun una de las reivindicaciones 1 a 10, en los que G representa azufre, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIb)



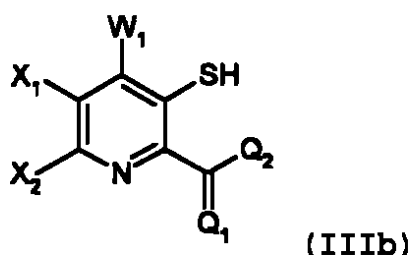
15

(IIb)

en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1, y W_1 representa un átomo de halógeno elegido entre flúor, cloro, bromo o yodo,

20

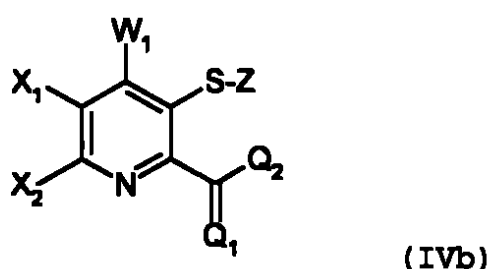
con una base orgánica, para producir compuestos de fórmula (IIIb)



en la que X_1 , X_2 , W_1 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1,

5

pudiendo seguidamente transformarse los tioles de fórmula (IIIb) en compuestos de fórmula (IVb)



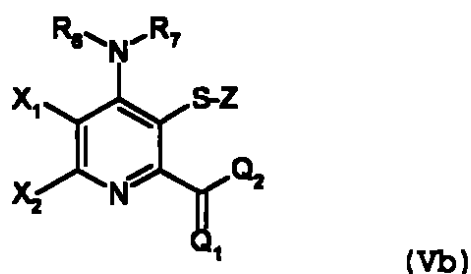
10

en la que X_1 , X_2 , W_1 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido en la reivindicación 1,

por reacción con un agente alquilante, pudiendo

15

transformarse seguidamente los compuestos de fórmula (IVb) en compuestos 4-amínicos de fórmula (Vb)



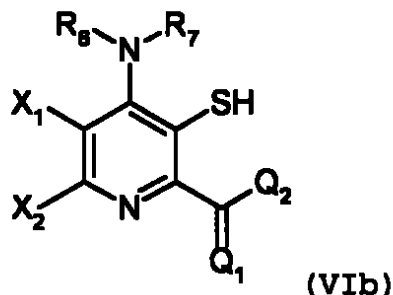
20

en la que X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , Z , R_6 y R_7 son tal como se han definido en la reivindicación 1,

haciendo reaccionar un compuesto de formula R_6R_7NH , o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo correspondiente, en ausencia de disolvente o en un disolvente aprótico polar, a una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura de ebullición del disolvente,

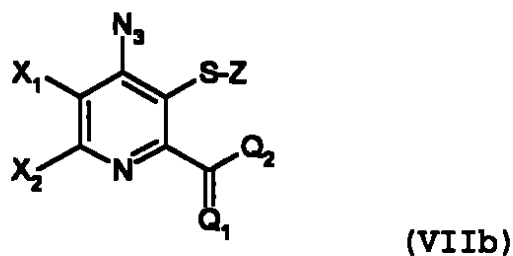
10 pudiendo transformarse los compuestos de fórmulas (Vb) en la que X_1 , X_2 , Q , Q_2 , R_6 y R_7 son tal como se han definido en la reivindicación 1, y Z representa un agrupamiento 4-metoxibencílico, en la 3-tiopiridina correspondiente por reacción con un ácido orgánico, siendo efectuada dicha reacción en un disolvente polar protico, a reflujo o a una temperatura comprendida entre $20^\circ C$ y $200^\circ C$,

15 para producir compuestos de fórmula (VIb)



20 en la que X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , R_6 y R_7 son tal como se han definido en la reivindicación 1,

pudiendo también transformarse los compuestos de fórmula (IVb) en nitruros de fórmula (VIIb)



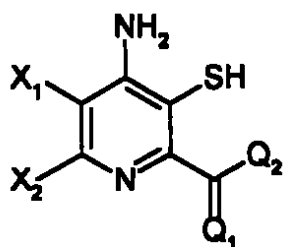
25

625 624

en la que X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , y Z son tal como se han
definido en la reivindicación 1,

5 por reacción con una sal de ácido nithídrico, en un
disolvente polar aprótico, a reflujo o a una temperatura
comprendida entre 20°C y 200°C,

10 pudiendo seguidamente hidrolizarse los compuestos de
fórmula (VIIb) para dar compuestos de fórmula (VIIIb)



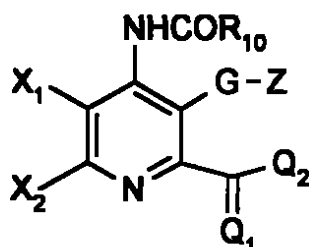
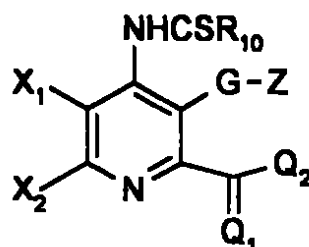
(VIIIb)

15 en la que X_1 , X_2 , Q_1 y Q_2 son tal como se han definido en
la reivindicación 1,

por acción de un agente reductor, en presencia de un
catalizador

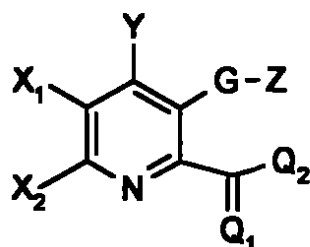
20 Procedimiento de preparación de los compuestos según
una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado
porque los compuestos de fórmulas (Va), (VIa) y
(VIIIb) según las reivindicaciones 11 y 12 se ponen
25 en contacto con un agente alquilante en presencia de
un disolvente y opcionalmente de una base, con el fin
de producir compuestos de fórmulas (IX₁) y (IX₂)

626 625

(IX₁)(IX₂),

5 en las que G, X₁, X₂, Q₁, Q₂, Z y R₁₀ son tal como se han definido en la reivindicación 1,

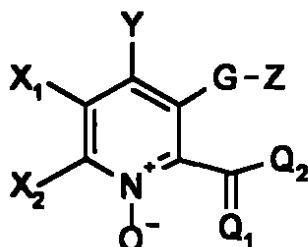
10 pudiendo también someterse los compuestos de fórmulas (VIa) y (IVb) a diversas reacciones de sustitución y/o adición bien conocidas por los expertos en la técnica para producir todos los compuestos de fórmula (X)



(X)

15 en la que G, X₁, X₂, Q₁, Q₂, I y Z son tal como se han definido en la reivindicación 1, caso particular de los compuestos de fórmula (I), en los que n representa cero,

20 pudiendo obtenerse los compuestos de fórmula general (XI)



(XI)

627 626

caso particular de compuestos según la reivindicación 1,
en los que n es igual a 1,

- 5 por un procedimiento que consiste en poner en contacto un
compuesto de formula (X), con un agente oxidante

14 Composiciones fungicidas que comprenden como
materia activa una cantidad eficaz de al menos un
10 compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1
a 10 o uno de sus N-óxidos, isómeros geometricos y/u
ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides,
aceptables en agricultura

15

15 Composiciones fungicidas según la
reivindicación 14, que comprenden, además de la materia
activa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
10 o uno de sus N-óxidos, isómeros geométricos y/u
20 ópticos, enantiómeros y/o diastereoisómeros, formas
tautómeras, sales, complejos metálicos y metaloides,
aceptables en agricultura, un soporte sólido o líquido,
aceptable en agricultura y/o un agente tensioactivo
igualmente aceptable en agricultura, así como,
25 opcionalmente, uno o más de otros fungicidas,
insecticidas, herbicidas, acaricidas, atrayentes o
feromonas y otros compuestos con actividad biológica

16 Composiciones fungicidas según una de las
30 reivindicaciones 14 o 15, que comprenden de 0,05 a 99 %
en peso de materia activa

17 Procedimiento de lucha a título preventivo o
curativo contra los hongos fitopatógenos de los cultivos,
35 caracterizado porque se aplica sobre el suelo o en

los lugares donde las plantas crecen o son susceptibles de crecer, sobre las hojas, los tallos y/o los frutos de las plantas o sobre las semillas de las plantas, una cantidad eficaz (agronómicamente eficaz) y no fitotóxica
5 de una materia activa de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 10, o de una composición fungicida que comprende una materia activa de fórmula (I)

18 Procedimiento según la reivindicación 17, en el
10 que se tratan cultivos de arroz, maíz, algodón, cereales, árboles frutales, cultivos de oleaginosas, cultivos de hortalizas y leguminosas, tomates, lechugas, cultivos de proteaginosas, guisantes, solanáceas, remolacha, lino, y árboles forestales, así como los homólogos genéticamente
15 modificados de estos cultivos

19 Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 o 18, en el que se tratan las semillas de cereales, arroz, maíz, algodón, árboles frutales o forestales,
20 cultivos de oleaginosas, proteaginosas, leguminosas, solanáceas, remolacha o lino, así como los homólogos genéticamente modificados de estos cultivos

20 Procedimiento según una cualquiera de las
25 reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque que las plantas son plantas genéticamente modificadas

21 Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que la dosis de materia
30 activa aplicada está comprendida entre 10 y 800 g de materia activa por hectárea, en caso de los tratamientos foliares

22 Procedimiento según la reivindicación 21, en el
35 que la dosis de materia activa aplicada está comprendida

629 628

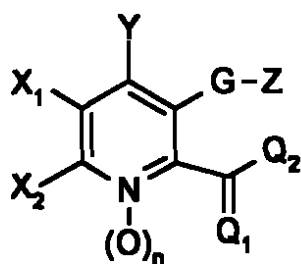
entre 50 y 300 g de materia activa por hectárea, en caso de los tratamientos foliares

- 23 Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que la dosis de materia activa aplicada esta comprendida entre 2 y 200 g de materia activa por 100 kg de semilla, en caso del tratamiento de las semillas
- 24 Procedimiento según la reivindicación 23, en el que la dosis de materia activa aplicada está comprendida entre 3 y 150 g por 100 kg de semillas, en caso del tratamiento de las semillas
- 25 Método de tratamiento a título preventivo o curativo, de la madera de construcción, por medio de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 10 o de composiciones que los contienen, contra los ataques fúngicos, por aplicación directa, untamiento, inmersión o inyección
- 26 Utilización de los compuestos de según una de las reivindicaciones 1 a 10 en terapia humana y animal para el tratamiento de enfermedades fúngicas

630 629

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que n, G, Q1, Q2, X1, X2, I y Z son tal como se han
definido en la descripción,

10

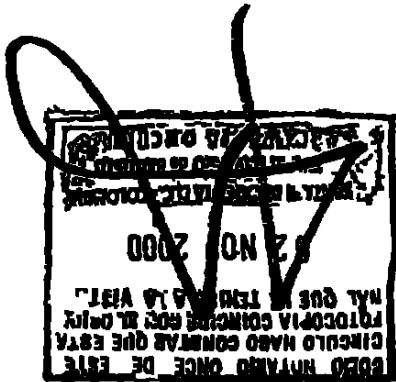
procedimiento de preparación de estos compuestos,
composiciones fungicidas que comprenden estos
compuestos,

procedimientos de tratamiento de las plantas por

15

aplicación de estos compuestos o composiciones

7/1



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Signature]
344070
[Signature]
BOYA FIRMA APARECE EL
DOCHUE LA TULIA
LAS FUNCIONES II DILLAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 SEP 26 P 12:54
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
~~SAN FERNANDO - TIRAD~~

Patentes

Colombia

3-1757-296

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEPA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO 285 1488

SANTAFE DE BOGOTA COLOMBIA

MINISTRE

DE LA

ETRAI

STE

PARIS JHA



LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constata que la présente certification de signature
a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation



Manesse

Christophe MANESSE

POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned

AVENTIS CROPSCIENCE S A.

located in
**55 Avenue René Cassin
69009 Lyon
France**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
CARLOS REINALDO OLARTE
LUZ HELENA VILLAMIL and/or**

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of

Letters Patent, mergers, changes of name
assignments filing and prosecution of oppositions,
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated
to file petitions prepare descriptions make protests
declarations appeals and objections pay imposts
apply for certifications receive documents and
securities abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents
and to do everything that may be required before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary. Additionally the
Company hereby ratifies all acts taken to date on its
behalf and in furtherance of this Power of Attorney

Done and subscribed in

On the

19



Signature of Person Issuing Power

Je soussigné M^r **GAREL-GALAIS**
Notaire à Chasselay (Rhône)
Certifie sincère la signature de
A BRACHOTTE
qui a été apposée
le 07/08/2000

La abajo firmada

AVENTIS CROPSCIENCE S A.

domiciliada en
**55 Avenue René Cassin
69009 Lyon
France**

declara por el presente otorgar a

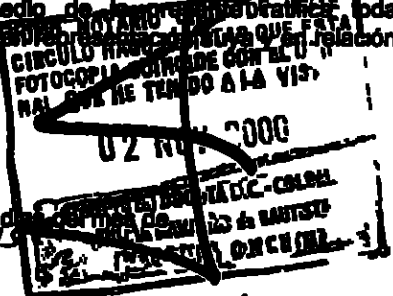
**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
CARLOS REINALDO OLARTE
LUZ HELENA VILLAMIL y/o**

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan la
obtención de

Patentes de invención, fusiones, cambios de
nombre, traspasos presentación y tramitación
de oposiciones, cambios de dirección

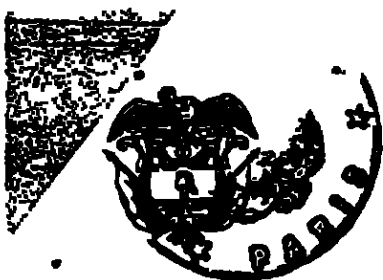
a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
Indicado elevar solicitudes formular descripciones
protestas declaraciones apelaciones y reclamos
oblar impuestos solicitar testimonios, recibir
documentos y valores deslir y percibir Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden dándoles al mismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones. Adicionalmente, la
compañía por medio de la presente otorga toda
actuación tomada por los mandatarios que esta
con este poder

Dado y firmado en



CHARLES BRACHOTTE

AUTHORIZED REPRESENTATIVE



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS FRANCIA

633 652

No 1365

Paris, 4 de Abril de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA

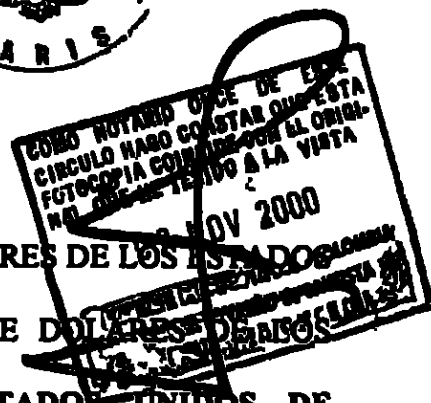
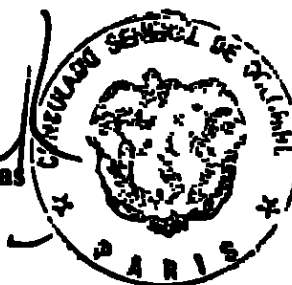
Que el señor Christophe MANESSE, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de cancillería de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado,

Que la compañía AVENTIS CROPS SCIENCE S.A es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la Republica Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas,

Que el señor Charles BRACHOTTE quien confiere el poder precedente, está debidamente facultado para representar legalmente a dicha compañía en todo lo relacionado con asuntos de propiedad intelectual

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Total US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

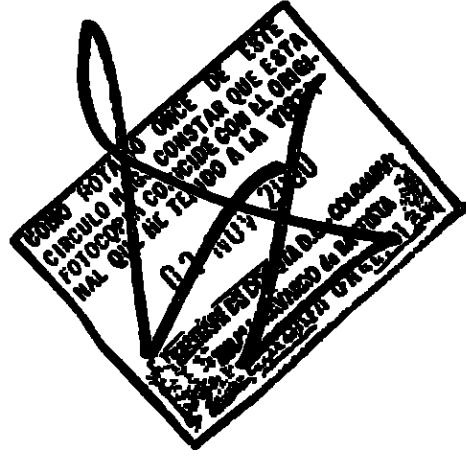
250408

ALFONSO BARRA
CUBA-FIP "AP" RECEBE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 ABR 17 A 10 30

JEFE DE LA SECCION
SECRETARIA DE GOBIERNO



634 637

PETITORIO

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

①

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre AVENTIS CROPS SCIENCE S A
Dirección 55 Avenue René Cassin 69009
Lyon Francia.
Teléfono 570-0010 Fax 285-6908
E-Mail _____
Domicilio Francia

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre CARLOS R. OLARTE
Dirección CALLE 35 No 7 25 Piso 4
Teléfono 570 0010 Fax 285 6908
E-Mail patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 79 782 747 TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre (1) FRANCISCO NIETO-ROMAN (2) JEAN
PIERRE VORS, (3) ALAIN VILLIER. Continúa ver página adjunta
Dirección (1) General Godet, No. 9 34005 Valencia España,
(2) 16 Chemin de Montpellier 69009 Lyon Francia 18 Chemin des
Basses 69370 - Saint Didier Au Mont D'or
Teléfono _____ Fax _____
E Mail _____
Domicilio _____

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número _____

⑤

Título (54)

NUEVOS COMPUESTOS FUNGICIDAS

⑥

Clasificación Internacional (51)

⑦

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

Enero 6 2000

(31) Número de Solicitud

0000140

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página.

Continuación de inventores Expediente No 01 001 065

(4) HELENE LACHAISE, dirección 11, Chemin de Montpellas 69009,
Lyon, Francia

(5) ADELINE MOUSQUES, dirección 176 Rue de St Cyr 69009 Lyon,
Francia

~~141~~

(6) BENOIT HARTMANN, dirección 25, Rue du Brûlet, 69110 – Sainte-
Foy-lès-Lyon, Francia

(7) PIERRE HUTIN, dirección 5, Rue Gentil 69002 Lyon Francia

(8) JOSE-LORENZO MOLINA, dirección 27, Rue Henri Rolland 69100
Villeurbanne, Francia

(9) BENOIT MULLER, dirección 6, Rue de la Poulaille, 69002 Lyon,
Francia

636-655

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 01601865 00302204 Folios: 149
Fecha (USD): 2001-03-05 17:25:53
Trámite: 002 PATENTES 8 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 14,240
FECHA MARZO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	3303986	05/03/2001	20,011,050 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1,	50005-01-03	CAMBIO DE NOBILIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	73,440 00
		TOTAL :	73,440 00

SOM SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C Colombia

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4

TELÉFONO (57 1) 285 1400

SANTA FE DE BOGOTÁ D C

COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re Expediente No 01 001 065
solicitud de Patente de Invención titulada
"DERIVADOS DE ACIDO PICOLINICO UTILES COMO
FUNGICIDAS"
Solicitante AVENTIS CROPS SCIENCE S A

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá,
D C identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS
R OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No 79 782 747 de Bogotá y con
la Tarjeta Profesional No 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Ratifico toda actuacion realizada hasta la fecha

Atentamente


ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C C No. 79-143 366 de Usaquén
T P 20 281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de
Bogotá compareció

Quién exhibió la C C No

expedida en Usaquén TP 20281

y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son auyas y que el conte
nido del mismo es cierto

Memorial dirigido a Interesado

Santafé de Bogotá D C

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTAR 'ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

DE COLOMBIA
DE CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MONICA Z. SANTISTAN
NOTAR A (C) (E) A

638
1
637

Traducción oficial del inglés/francés por Marlén Neira Castro
resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

CESIÓN DE INVENCION A AVENTIS CROPSCIENCE S A

Bilingüe Inglés- español

Nieto Roman Francisco Vors Jean Pierre Villier Alain Lachaise
Hélène Mousques Adeline Hartmann Benoit Hutin Pierre Molina Jose
Lorenzo Muller Benoit ceden sus derechos sobre su invención a
Aventis CropScience S A compañía establecida y domiciliada en
Lyon Francia Firmada el 10 mayo 2001 en Chasselay

Firmado por los Cedentes

Nieto Roman Francisco	Vors Jean Pierre	Villier Alain
Lachaise Hélène	Mousques Adeline	Hartmann Benoit
Hutin Pierre	Molina Jose Lorenzo	Muller Benoit

Legalización Notarial en francés

El suscrito Notario Patrice Garel- Galais Notario de Chasselay
(Ródano) certifica la autenticidad de la firma de Nieto Roman
Vors Villier Lachaise Mousques Hartmann y de Muller el 10
mayo 2001 en Chasselay Firma y sello de Notario Patrice Garel-
Galais Notario de Chasselay (Ródano)

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)- Colombia

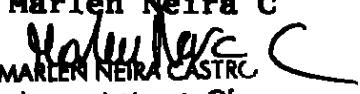
- 1 País República Francesa
- 2 Este documento Público ha sido firmado por Patrice Garel-
Galais
- 3 quien ejerce funciones de Notario público
- 4 lleva el sello de Notario de Chasselay (Ródano)

Certificado

- 5 En Lyon 6 El 10 de mayo de 2001
- 7 Por el Procurador General ante el Tribunal de Apelación
- 8 Bajo el No 948
- 9 Sello del Procurador General ante el Tribunal de Apelación
- 10 Firma-ilegible

--

Fiel traducción del documento en referencia con copia en archivo
15-5- 2001

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Of. a
Inglés Español Inglés
Resolución No 2117 del 7 O

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & M^CKENZIE

639 638

ASSIGNMENT

CESION

NIETO-ROMAN Francisco, VORS Jean-
Pierre, VILLIER Alain , LACHAISE
Hélène, MOUSQUES Adeline,
HARTMANN Benoît, HUTIN Pierre,
MOLINA Jose-Lorenzo, MULLER Benoît

NIETO-ROMAN Francisco, VORS Jean-
Pierre, VILLIER Alain , LACHAISE
Hélène, MOUSQUES Adeline,
HARTMANN Benoît, HUTIN Pierre,
MOLINA Jose-Lorenzo, MULLER Benoît

by means of this document assign(s) to

por medio de la presente cedo (cedemos) a

Aventis CropScience S A

Aventis CropScience S A

A corporation organized under the laws of

una corporacion organizada bajo las leyes de

FRANCE

FRANCE

domiciled in

domiciliada en

**55 Avenue René CASSIN
CP 106
69266 LYON CEDEX 09 - FRANCE**

**55 Avenue René CASSIN
CP 106
69266 LYON CEDEX 09 - FRANCE**

(hereinafter referred to as the ASSIGNEE) all
my (our) rights title and interest in and to my (our)
invention for a new and useful improvement
entitled and as fully set forth and described in

(de ahora en adelante el CESIONARIO) todos
mis (nuestros) derechos titulo a interes sobre mi
(nuestra) invencion tal como describe en

so far as the Republic of Colombia is concerned

en to que concierne a la Republica de Colombia

Place date and signature

Lugar fecha y firma

NIETO-ROMAN Francisco

VORS Jean-Pierre

VILLIER Alain

LACHAISE Hélène

MOUSQUES Adeline

HARTMANN Benoît

HUTIN Pierre

MOLINA Jose-Lorenzo

MULLER Benoît

PM 00001 G2 Colombia

Notary Public
GAREL-GALAIS
Notaire à Chasselay (Rhône)
Cet acte sincère la signature de
NIETO-ROMAN, LACHAISE, HUTIN, VORS, MOUSQUES, MOLINA, VILLIER,
HARTMANN et MULLER
Chasselay le 10/05/2001

P2004/000022

ARTICLE
(Convention de Paris du 5 octobre 1951)
Columbia

1 — République française

Le directeur de l'administration

2 — a été

3 — après

4 — est revu

Sire

Patrice G. G. G.
M. G.
San. el. G.
G. G. G. (Rhône)

Attesté

5 — à

7 — Par le Procureur

8 — sous

10 MAI 2001
général des le cour d'appel
942

9 — Seul

10 — Signature



2do EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 639

Radicación No 01-1065

Concepto Técnico no 1710 Clasificación Internacional de Patentes A01N 36/06

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- | | |
|--|--|
| SI ☒] NO ☐] | Contiene un resumen de la invención (Art 26-e) |
| SI ☒] NO ☐] | Contiene el título o nombre de la invención (Art 27-d) |
| SI ☒] NO ☐] | Contiene la descripción de la invención (Art 26-b) |
| SI ☐] NO ☐] | NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art 26-d) |
| SI ☒] NO ☐] | Contiene una o más reivindicaciones (Art 26-c) |
| SI ☐] NO ☒] | NO ES APLICABLE ☐ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art 26-h) |
| SI ☐] NO ☒] | NO ES APLICABLE ☐ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas afroamericanas o locales de los países miembros de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art 26-i) |
| SI ☐] NO ☒] | La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art 26-j) |
| SI ☒] NO ☐] | NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada |
| SI ☒] NO ☐] | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS

EXAMINADOR TÉCNICO
202043

Bogotá D C 2002 08-27

2020
Bogotá D C

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA.	Radicación No	01 1065
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No	1710
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Cúmplase

Dado en Bogotá D C a los **30 ALC 2002**

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá DC **Mayo 2003** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **522**
de la Gaceta de Propiedad Industrial de fecha **28-11-2002** El término hábil
señalado por la ley expiró el **25 02-03** y SI ☐ NO ☐