

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 06-008282-A-00003-0000**

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2011-12-19 17:23:10
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 67

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 06.008.282A

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Procesos de síntesis para la obtención de los compuestos de 2-piridiniletilbenzamida"

Solicitante: Bayer S.A.S.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 305
DEL 12 DE AGOSTO DE 2008, OFICIO NO. 12503 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 06-008282-A-00002-0000 de fecha 18 de noviembre de 2011:

1. Objeciones del Examinador**1.1. De la solicitud de patente****1.1.1. Título**

Dice su Despacho que el título no corresponde al objeto de la solicitud que se refiere a procesos de síntesis para la obtención de los compuestos de

2-piridiniletilbenzamida y sugiere hacer el cambio correspondiente.

1.1.2. Unidad de invención

Considera su Despacho que la solicitud no cumple con los requisitos de unidad de invención y que la presente solicitud presentaría ocho (8) diferentes grupos inventivos que son los siguientes:

1. Procedimiento A que comprende las etapas o esquemas A1-A6.
2. Procedimiento B que comprende las etapas o esquemas B1-B4.
3. Procedimiento C que comprende las etapas o esquemas C1-C4.
4. Procedimiento D que comprende las etapas o esquemas E1-E6
5. Procedimiento E que comprende las etapas o esquemas E1-E6
6. Procedimiento F que comprende las etapas o esquemas F1-F4
7. Procedimiento G que comprende la etapa G
8. Procedimiento H que comprende las etapas o esquemas H1-H4

1.2. Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que el documento WO2004/016088 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud. Considera su Despacho que aunque no existe unidad de invención realizará el examen para el grupo inventivo 1. A este respecto considera que:

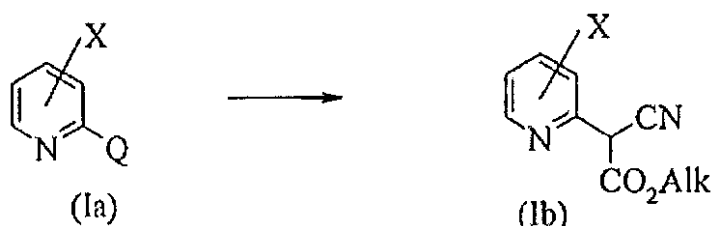
“De esta manera, al efectuar la comparación elemento por elemento entre las etapas características del procedimiento correspondiente al grupo inventivo 1, se encuentra que se encuentran (SIC) enteramente divulgado en D1, ya que este documento presenta las mismas etapas que el procedimiento A de la solicitud, tal y como se puede observar en la tabla anterior. En consecuencia, el grupo inventivo 1 que se encuentra

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

En cuanto a la unidad de invención el solicitante ha decidido continuar la presente solicitud solamente con el proceso C. Adicionalmente, el solicitante ha decidido presentar una solicitud divisional dirigida al proceso H. De esta manera se deben dar por superadas las observaciones con relación a la unidad de invención.

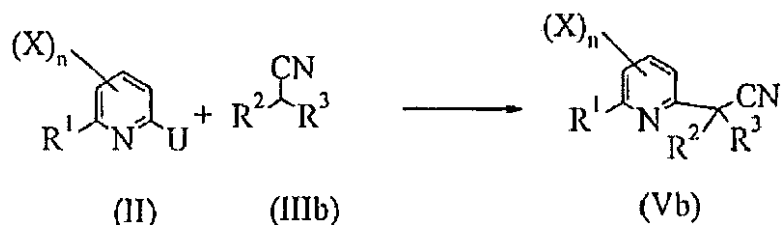
La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Ley de Patentes de 1986 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la fecha de prioridad reconocida...”*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituyen documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud por cuanto D1 describe un proceso en la página 3 a 5 en el cual la primera etapa tiene lugar en un solvente polar aprótico utilizando un grupo del tipo alquil cianoacetato de acuerdo con el esquema de reacción:



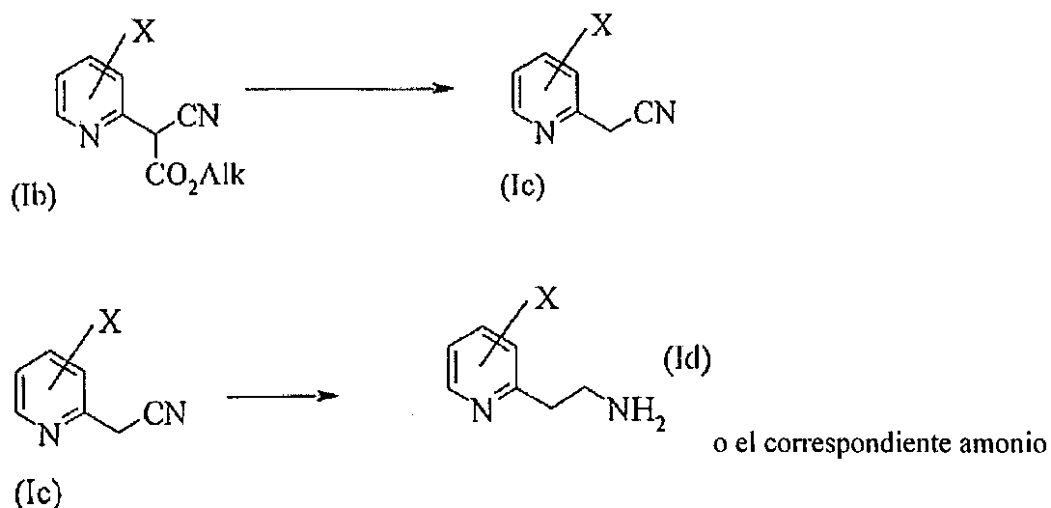
mientras que la presente solicitud describe la etapa

Esquema C-1



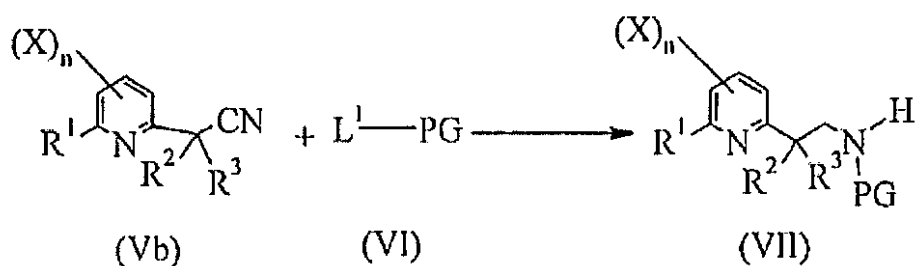
Sin describir el grupo de tipo alquil cianoacetato (NC-CH₂-CO₂Alk) o la necesidad de utilizar un solvente polar aprótico como en D1.

D1, además, describe la segunda etapa de conversión del compuesto (Ib) en (Ic) y en la tercera etapa la reducción adicional en la amina de fórmula (Id)



mientras que en la presente solicitud la correspondiente etapa C-2 se describe como sigue:

Esquema C-2

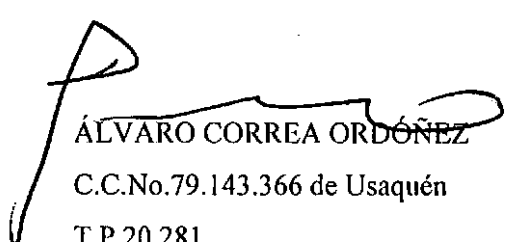


La reducción en D1 descrita en la tercera etapa no utiliza como en la presente solicitud un compuesto de acuerdo con la fórmula (VI) L1-PG que contiene un grupo protector sino es una reducción simple del grupo ciano.

Por lo tanto el proceso descrito en D1 claramente difiere en estas características de aquellos de la presente solicitud.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

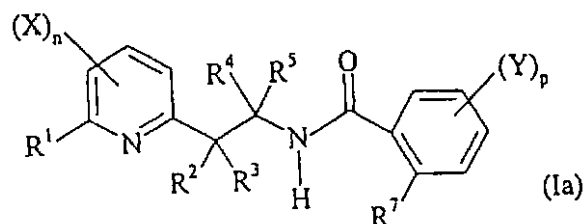
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado

RAB/BOGDMS-907872-V1-P2005_000044A.DOC

REIVINDICACIONES (C)

1. Un procedimiento (C) para la preparación de un compuesto de formula (Ia)



en el que:

- n es 1, 2 o 3;

- X es igual o diferente y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C_1-C_8 , un (alcoxiimino C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , un (alqueniloxiimino C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 o un (alquiniloxiimino C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 ;

- R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo bencilsulfanilo opcionalmente substituido con 1 a 5 átomos de halógeno;

con la condición de que X y R^1 no sean ambos un átomo de hidrógeno;

- R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^3 pueden juntos formar un carbociclo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

- p es 1, 2, 3, o 4;

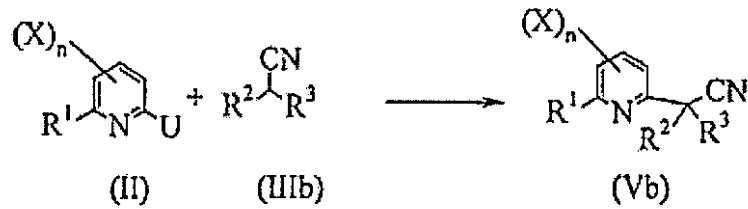
- Y es un átomo de hidrógeno; y

- R^7 es un átomo de halógeno, un alquilo C_1-C_8 o un halogenoalquilo C_1-C_8 con 1 a 5 átomos de halógeno

que comprenden

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

Esquema C-1



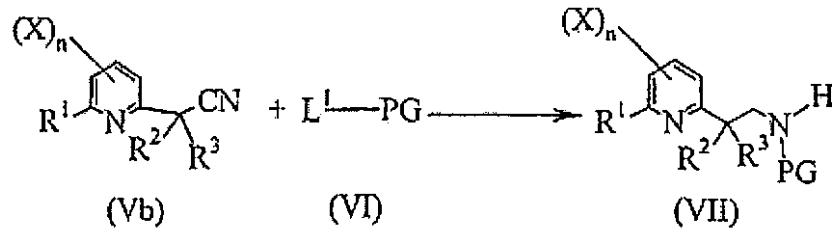
en la que

-R¹, R², R³, X y n son como se definió anteriormente;

-U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato, que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (IIIb) con un derivado de piridina de fórmula general (II) para proporcionar un derivado de 2-piridilacetonitrilo de fórmula general (Vb), en presencia de una base y a una temperatura de -100°C a 200°C.

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

Esquema C-2



en la que

- R¹, R², R³, X y n son como se definió anteriormente;

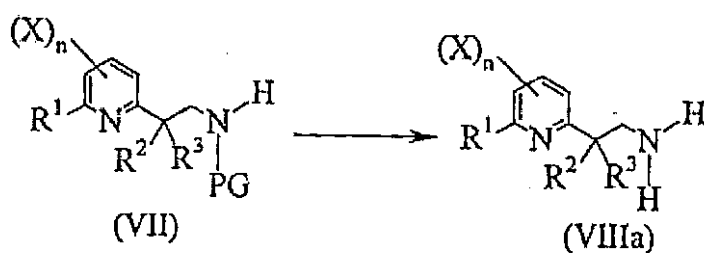
-L¹ es un grupo saliente elegido entre un grupo -OR⁸ o un grupo -OCOR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo (C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

-PG representa un grupo protector que puede ser un grupo-COOR⁸ o un grupo -COR⁸, siendo R⁸ un alquilo (C₁-C₆), un haloalquilo (C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende la reducción, mediante hidrogenación o mediante un donante de hidruros, de un compuesto de fórmula general (Va) o (Vb), en la presencia de un compuesto de fórmula general (VI), para producir un compuesto de fórmula general (VII);

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

Esquema C-3



en la que:

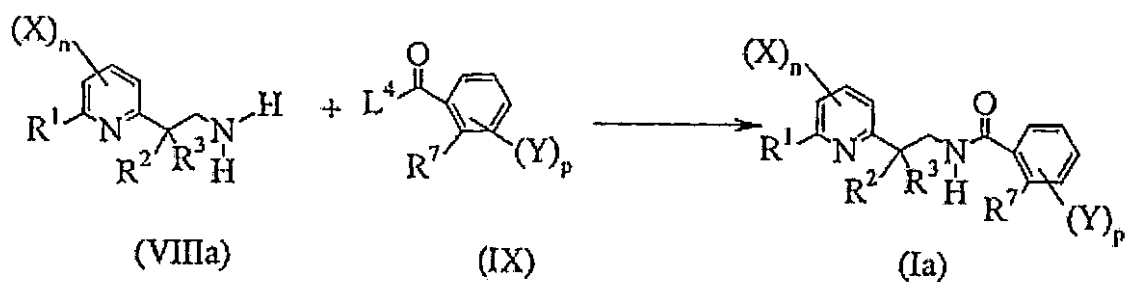
- R^1 , R^2 , R^3 , X y n son como se definió anteriormente;

-PG representa un grupo protector que puede ser un grupo $-\text{COOR}^8$ o un grupo $-\text{COR}^8$, siendo R^8 un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o básico, de un compuesto de fórmula general (VII), para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (VIIIa) o una de sus sales;

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

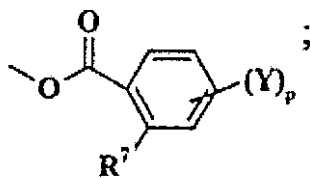
Esquema C-4



en la que

- R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , X , Y , n y p son como se definió anteriormente;

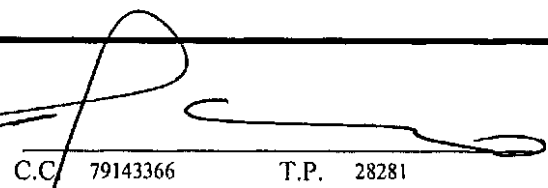
- L^4 es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-\text{OCHO}$, $-\text{SCSN}(\text{Me})_2$, un grupo $-\text{OR}^8$, un grupo OCOR^8 , siendo R^8 un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula



que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula general (VIIIa) o una de sus sales , con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IX) para proporcionar compuestos de fórmula general (Ia).

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE
SOLICITUDES
2000-14

① SOLICITUD DE		
☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquema de trazado para Circuitos Integrados		
② SOLICITANTE	Nombre: <u>Bayer S.A.S</u> Dirección: <u>16 Rue Jean-Marie Leclair 69009, Lyon, Francia</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-Mail: _____ Domicilio: _____	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>Alvaro Correa Ordoñez</u> Dirección: <u>Avenida 82 No. 10-62 Piso 6</u> <u>Bogotá, Colombia</u> Teléfono: <u>6341500</u> Fax: <u>3762211</u> E-Mail: <u>office.bogota@bakernet.com</u>	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>79143366</u> TP <u>28281</u>
④ CONVERSION Expediente No. _____ De: _____ A: _____	⑤ DIVISION Expediente No. <u>06.008.282A</u> No. De divisionales <u>1</u>	⑥ FUSION Expediente No. _____ Expediente No. _____
⑦ Comprobante de pago No. <u>11-111729</u> Fecha: <u>16/11/2011</u>		
⑧ Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa ☒ Poderes, si fuere el caso ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas ☒ Copia de la solicitud divisional		
⑨ NOMBRE: <u>ALVARO CORREA ORDOÑEZ</u> FIRMA:  C.C. <u>79143366</u> T.P. <u>28281</u>		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.		

2011/018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111729

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.895.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-008282-A-00003-0000

Fecha: 2011-12-19 17:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 17:34:03

Nuevos compuestos 2-piridiniletilbenzamida

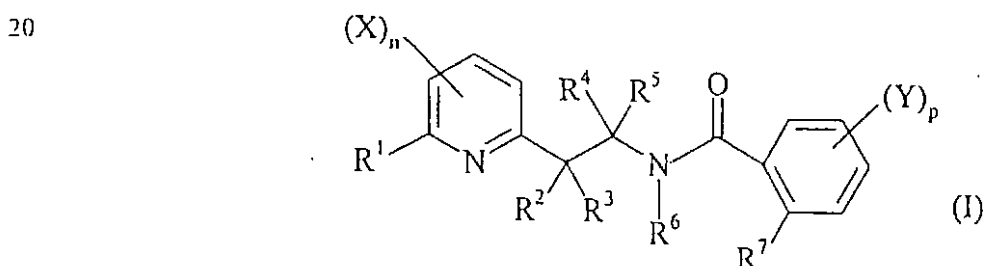
La presente invención se refiere a nuevos derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]benzamida, su procedimiento de preparación, su uso como fungicidas, particularmente en forma de composiciones fungicidas, y métodos para el control de hongos fitopatógenos de plantas usando estos compuestos o sus composiciones.

La solicitud de patente internacional WO 01/11965 describe una extensa familia de compuestos fungicidas en los que el grupo 2-piridilo está sustituido con al menos un grupo halogenoalquilo.

Siempre es de gran interés en el campo de la agricultura, el uso de compuestos plaguicidas con objeto de evitar o luchar contra el desarrollo de cepas resistentes a los ingredientes activos usados por el agricultor. Es también de gran interés el uso de nuevos compuestos que sean más activos que los ya conocidos, con el objeto de reducir las cantidades de material activo que va a usar el agricultor, mientras que al mismo tiempo se mantiene una eficacia al menos equivalente a la de los compuestos ya conocidos.

Se ha encontrado ahora una nueva familia de compuestos que poseen las características anteriormente mencionadas.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]benzamida de fórmula general (I):



25 en la que

- n es 1, 2 ó 3;

- X es igual o diferente y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo N-hidroxicarbamoilo, un grupo carbamato, un grupo (hidroxilimino)-alquilo(C₁-C₈), un grupo alquilo(C₁-C₈), un grupo alquenilo(C₂-C₈), un grupo alquinilo(C₂-C₈), un grupo alquil(C₁-C₈)amino, un grupo di-alquil(C₁-C₈)amino, un grupo alcoxi(C₁-C₈), un grupo halogenoalcoxi(C₁-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfanilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfanilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquenil(C₂-C₈)oxi, un

30

35

halogenoalquenil(C₂-C₈)oxi de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquinil(C₃-C₈)oxi, un
halogenoalquinil(C₃-C₈)oxi de 1 a 5 átomos de halógeno, un cicloalquilo(C₃-C₈), un
halogenocicloalquilo(C₃-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)carbonilo, un
halogenoalquil(C₁-C₈)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-
5 C₈)carbamoilo, un di-alquil(C₁-C₈)carbamoilo, un (N-alquil(C₁-C₈))oxicarbamoilo, un
alcoxi(C₁-C₈)carbamoilo, un (N-alquil(C₁-C₈))-alcoxi(C₁-C₈)carbamoilo, un alcoxi(C₁-
C₈)carbonilo, un halogenoalcoxi(C₁-C₈)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un
alquil(C₁-C₈)carboniloxi, un halogenoalquil(C₁-C₈)carboniloxi de 1 a 5 átomos de
halógeno, un alquil(C₁-C₈)carbonilamino, un halogenoalquil(C₁-C₈)carbonilamino de 1
10 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)aminocarboniloxi, un di-alquil(C₁-
C₈)aminocarboniloxi, un alquil(C₁-C₈)oxicarboniloxi, un alquil(C₁-C₈)sulfenilo, un
halogenoalquil(C₁-C₈)sulfenilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfinilo,
un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfinilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-
C₈)sulfonilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un
15 (alcoxi(C₁-C₈))-iminoalquilo(C₁-C₈), un (alquenil(C₁-C₈))-oxiiminoalquilo(C₁-C₈), un
(alquinil(C₁-C₈))oxiimino-alquilo(C₁-C₈), un (benciloxiimino)-alquilo(C₁-C₈), un benciloxi,
un bencilsulfanilo, un bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo o un fenilamino;

- R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un
grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo
20 pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un
grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo N-hidroxycarbamoilo, un grupo
carbamato, un grupo (hidroxiimino)-alquilo(C₁-C₈), un alquilo(C₁-C₈), un alquenilo(C₂-
C₈), un alquinilo(C₂-C₈), un alquil(C₁-C₈)amino, un di-alquil(C₁-C₈)amino, un alcoxi(C₁-
C₈), un halogenoalcoxi(C₁-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfanilo,
25 un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfanilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquenil(C₂-C₈)oxi,
un halogenoalquenil(C₂-C₈)oxi de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquinil(C₃-C₈)oxi, un
halogenoalquinil(C₃-C₈)oxi de 1 a 5 átomos de halógeno, un cicloalquilo(C₃-C₈), un
halogenocicloalquilo(C₃-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)carbonilo, un
halogenoalquil(C₁-C₈)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-
30 C₈)carbamoilo, un di-alquil(C₁-C₈)carbamoilo, un N-alquil(C₁-C₈)oxicarbamoilo, un
alcoxycarbamoilo(C₁-C₈), un N-alquil(C₁-C₈)-alcoxycarbamoilo(C₁-C₈), un alcoxi(C₁-
C₈)carbonilo, un halogenoalcoxi(C₁-C₈)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un
alquil(C₁-C₈)carboniloxi, un halogenoalquil(C₁-C₈)carboniloxi de 1 a 5 átomos de
halógeno, un alquil(C₁-C₈)carbonilamino, un halogenoalquil(C₁-C₈)carbonilamino de 1
35 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)aminocarboniloxi, un di-alquil(C₁-

- C_8)aminocarboniloxi, un alquil(C_1-C_8)oxicarboniloxi, un alquil(C_1-C_8)sulfenilo, un
 halogenoalquil(C_1-C_8)sulfenilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C_1-C_8)sulfinilo,
 un halogenoalquil(C_1-C_8)sulfinilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C_1-
 C_8)sulfonilo, un halogenoalquil(C_1-C_8)sulfonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un
 5 (alcoxi(C_1-C_6)-imino)-alquilo(C_1-C_6), un (alquenil(C_1-C_6)oxiimino)-alquilo(C_1-C_6), un
 (alquinil(C_1-C_6)oxiimino)-alquilo(C_1-C_6), un (benciloxiimino)-alquilo(C_1-C_6), un benciloxi,
 un bencilsulfanilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, un
 bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de
 halógeno o un fenilamino;
- 10 con la condición que X y R^1 no sean ambos un átomo de hidrógeno;
 - R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxil, un alquilo(C_1-C_6), un halogenoalquilo(C_1-
 C_6) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquenilo(C_2-C_6), un alcoxi(C_1-C_6), un alquil(C_1-
 C_6)sulfanilo, un alquil(C_1-C_6)sulfenilo, un alquil(C_1-C_6)sulfinilo, un alcoxi(C_1-
 15 C_6)carbonilo, un alquil(C_1-C_6)carboniloxi o un alquil(C_1-C_6)carbonilamino;
 o R^2 y R^3 pueden formar juntos un carbociclo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;
 - R^4 y R^5 son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo ciano, un alquilo(C_1-C_6) o un halogenoalquilo(C_1-C_6) de 1 a 5
 átomos de halógeno;
- 20 o R^4 y R^5 pueden formar juntos un carbociclo de 3, 4, 5 ó 6 miembros;
 - R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo
 hidroxil, un alquilo(C_1-C_6), un halogenoalquilo(C_1-C_6) de 1 a 5 átomos de halógeno, un
 alcoxi(C_1-C_6), un halogenoalcoxi(C_1-C_6) de 1 a 5 átomos de halógeno, un
 cicloalquilo(C_3-C_6), un halogenocicloalquilo(C_3-C_6) de 1 a 5 átomos de halógeno, un
 25 alquenilo(C_2-C_6), un alquinilo(C_2-C_6), un alcoxi(C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6), un
 cianoalquilo(C_1-C_6), un aminoalquilo(C_1-C_6), un alquil(C_1-C_6)amino-alquilo(C_1-C_6), un
 di-alquil(C_1-C_6)amino-alquilo(C_1-C_6), un alquil(C_1-C_6)carbonilo, un halogenoalquil(C_1-
 C_6)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C_1-C_6)oxicarbonilo, un
 benciloxicarbonilo, un alcoxi(C_1-C_6)-alquil(C_1-C_6)carbonilo, un alquil(C_1-C_6)sulfonilo o
 30 un halogenoalquil(C_1-C_6)sulfonilo de 1 a 5 átomos de halógeno;
 - p es 1,2,3 ó 4;
 - Y es igual o diferente y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
 grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxil, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un
 grupo pentafluoro- λ^6 -sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxil, un grupo
 35 formilamino, un grupo carboxil, un alquilo(C_1-C_6), un halogenoalquilo(C_1-C_6) de 1 a 5

átomos de halógeno, un alquenilo(C₂-C₈), un alquinilo(C₂-C₈), un alquil(C₁-C₈)amino, un di-alquil(C₁-C₈)amino, un alcoxi(C₁-C₈), un halogenoalcoxi(C₁-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi(C₁-C₈)-alquenilo(C₂-C₈), un alquil(C₁-C₈)sulfanilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfanilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi(C₁-C₈)carbonilo, un halogenoalcoxi(C₁-C₈)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)carboniloxi, un halogenoalquil(C₁-C₈)carboniloxi de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfenilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfenilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfinilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfinilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfonilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfonilo de 1 a 5 átomos de halógeno o una alquil(C₁-C₈)sulfonamida; y

- R⁷ es un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro-λ⁶-sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carboxi, un alquilo(C₁-C₈), un halogenoalquilo(C₁-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquenilo(C₂-C₈), un alquinilo(C₂-C₈), un alquil(C₁-C₈)amino, un di-alquil(C₁-C₈)amino, un alcoxi(C₁-C₈), un halogenoalcoxi(C₁-C₈) de 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi(C₁-C₈)-alquenilo(C₂-C₈), un alquil(C₁-C₈)sulfanilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfanilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alcoxi(C₁-C₈)carbonilo, un halogenoalcoxi(C₁-C₈)carbonilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)carboniloxi, un halogenoalquil(C₁-C₈)carboniloxi de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfenilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfenilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfinilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfinilo de 1 a 5 átomos de halógeno, un alquil(C₁-C₈)sulfonilo, un halogenoalquil(C₁-C₈)sulfonilo de 1 a 5 átomos de halógeno o una alquil(C₁-C₈)sulfonamida;

así como sus sales, N-óxidos, complejos metálicos y metaloides.

en el contexto de la presente invención

- halógeno significa flúor, bromo, cloro o iodo.

- carboxi significa -C(=O)OH ; carbonilo significa -C(=O)-; carbamoilo significa -C(=O)NH₂ ; N-hidroxicarbamoilo significa -C(=O)NHOH ;

- un grupo alquilo, un grupo alquenilo y un grupo alquinilo, así como restos que contienen estos términos, que pueden ser lineales o ramificados.

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

Cualquiera de los compuestos de la presente invención puede existir en una o más formas de isómeros ópticos o quirales, dependiendo del número de centros asimétricos en el compuesto. Así, la invención se refiere igualmente a todos los isómeros ópticos y a sus mezclas racémicas o escalémicas (el término escalémico denota una mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones), y a las mezclas de todos los posibles estereoisómeros, en todas las proporciones. Pueden separarse los diaestereoisómeros y/o los isómeros ópticos de acuerdo con los métodos que son conocidos *per se* por el hombre ordinario experto en la técnica.

Cualquiera de los compuestos de la presente invención puede también existir en una o más formas de isómeros geométricos, dependiendo del número de dobles enlaces en el compuesto. Así, la invención se refiere igualmente a todos los isómeros geométricos y a todas las posibles mezclas, en todas las proporciones. Pueden separarse los isómeros geométricos de acuerdo con métodos generales, que son conocidos *per se* por el hombre ordinario experto en la técnica.

Cualquiera de los compuestos de fórmula general (I), en la que R_1 representa un grupo hidroxilo o sulfanilo, y/o X representa un grupo hidroxilo, sulfanilo o amino, puede encontrarse en su forma tautomérica resultante del cambio de posición del protón de dicho grupo hidroxilo, sulfanilo o amino. Tales formas tautoméricas de tales compuestos también forman parte de la presente invención. Hablando de forma más general, también forman parte de la presente invención todas las formas tautoméricas de compuestos de fórmula general (I), en las que R_1 representa un grupo hidroxilo o sulfanilo, y/o X representa un grupo hidroxilo, sulfanilo o amino, así como las formas tautoméricas de los compuestos que pueden usarse opcionalmente como compuestos intermedios en los procedimientos de preparación, y que se definirán en la descripción de estos procedimientos.

De acuerdo con la presente invención, el 2-piridilo se sustituye con R_1 en posición 6 y puede sustituirse con $(X)_n$ en cualquier otra posición, donde X y n son como se definen anteriormente. Preferiblemente, la presente invención se refiere a derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]benzamida de fórmula general (I), en la que pueden seleccionarse las diferentes características en solitario o en combinación como:

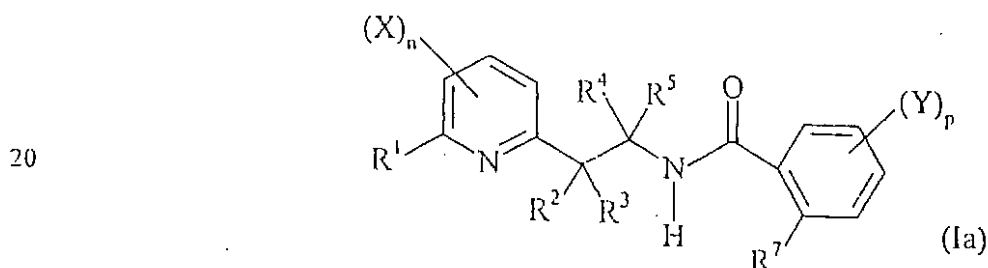
- en relación a R^1 , R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- en relación a n, n es 1 ó 2;
- en relación a X, X es un átomo de halógeno o un alquilo (C_1-C_6);
- en relación a las posiciones en la que el resto 2-piridilo está sustituido con X, el resto 2-piridilo se sustituye con X en las posiciones 3 y/o 5.

De acuerdo con la presente invención, el fenilo se sustituye en posición orto con R^7 y puede sustituirse con $(Y)_p$ en cualquier otra posición, donde Y y p son como se definen anteriormente. Preferiblemente, la presente invención se refiere a derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]benzamida de fórmula general (I), en la que pueden

- 5 elegirse las diferentes características en solitario o en combinación como:
- en relación a R^7 , R^7 es un átomo de halógeno, un alquilo(C_1-C_6) o un halogenoalquilo(C_1-C_6) de 1 a 5 átomos de halógeno;
 - en relación a p, p es 1 ó 2; Más preferiblemente, p es 1.
 - en relación a Y, Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un
 - 10 alquilo(C_1-C_6). Más preferiblemente Y es un átomo de hidrógeno;
 - en relación a las posiciones en las que se sustituye el resto fenilo con Y, el resto fenilo se sustituye con Y preferiblemente primero en posición para.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto

15 adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento (A) para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia)



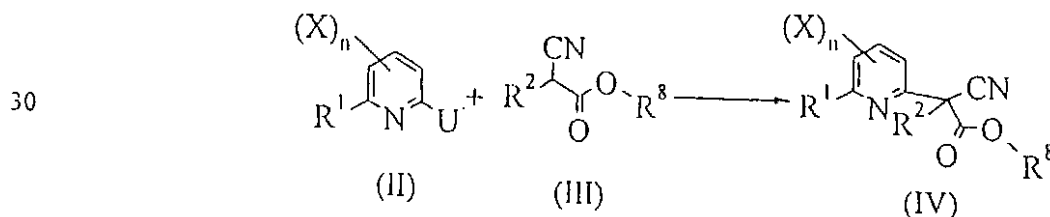
en la que: $-R^1, R^2, R^7, X, Y, n$ y p son como se definen anteriormente;

$-R^3$ es un alquilo(C_1-C_6)

25 que comprende

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

Esquema A-1:



en la que: $-R^1, R^2, X$ y n son como se definen anteriormente;

35 $-R^8$ es un alquilo(C_1-C_6), un haloalquilo(C_1-C_6), un bencilo, 4

metoxibencilo o pentafluorofenilo;

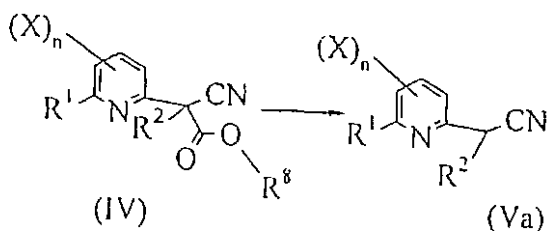
-U es un grupo saliente elegido entre halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

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

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

Esquema A-2:

10



15

en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;

-R³ es a es un átomo de hidrógeno;

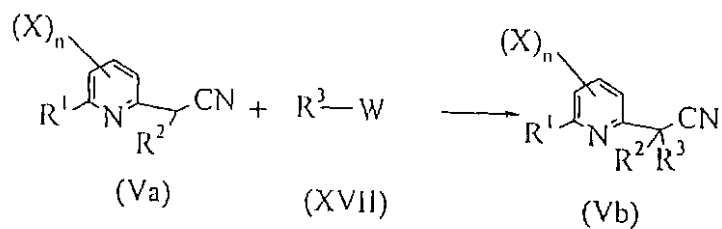
-R⁸ es un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende una hidrólisis básica, una hidrólisis ácida o un desplazamiento con un haluro de un compuesto de fórmula general (IV), en el mismo o en un recipiente diferente para proporcionar, después de calentar a una temperatura de 40°C a reflujo, un derivado de 2-piridilacetoniitrilo de fórmula general (Va);

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

Esquema A-3:

25



30

en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;

-R³ es un alquilo(C₁-C₆)

-W es un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato, un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato o un 4-metil-fenilsulfonato,

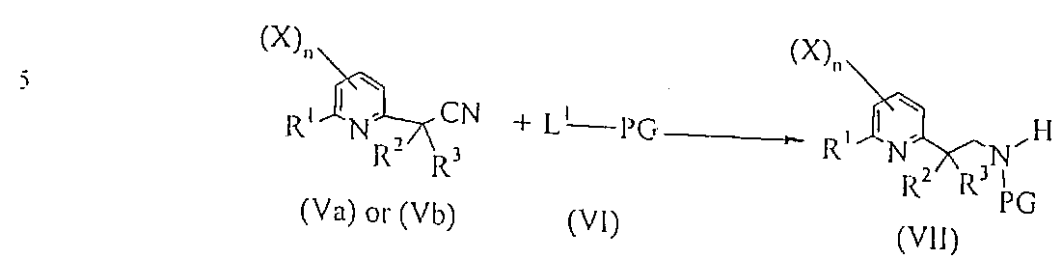
que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula general (Va) con un reactivo de fórmula general (XVII), para proporcionar un compuesto de fórmula

35

general (Vb);

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

Esquema A-4:

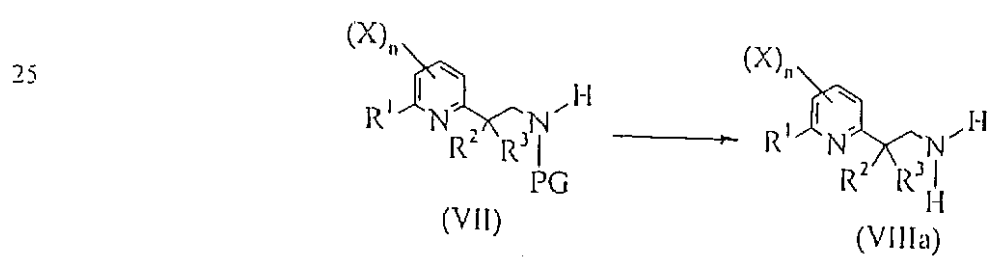


10 en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;
 -R³ es un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₆);
 -L¹ es un grupo saliente elegido entre un grupo -OR⁸ o un grupo -OCOR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

-PG representa un grupo protector que puede ser un grupo -COOR⁸ o un grupo -COR⁸; siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;
 que comprende la reducción, mediante hidrogenación o con un donante de hidruros, de un compuesto de fórmula general (Va) ó (Vb), en presencia de un catalizador y en presencia de un compuesto de fórmula general (VI), para producir un compuesto de
 20 fórmula general (VII), a una temperatura de 0°C a 150°C y con una presión desde 1 bar a 100 bar;

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

Esquema A-5:



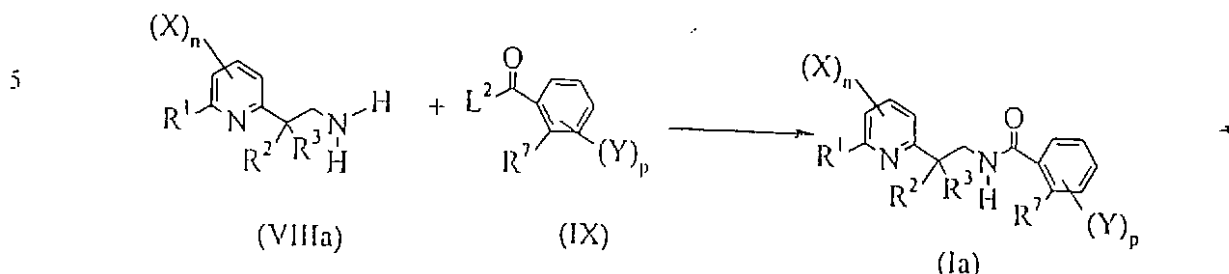
30 en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;
 -R³ es un alquilo(C₁-C₆)
 -PG representa un grupo protector que puede ser un grupo -COOR⁸ o un grupo -COR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o básico, de un
 35 compuesto de fórmula general (VII), para proporcionar un derivado de amina de

fórmula general (VIIIa) o una de sus sales;

- una sexta etapa según el esquema de reacción A-6:

Esquema A-6:

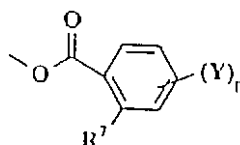


en el que: $-R^1, R^2, R^7, X, Y, n$ y p son como se definen anteriormente;

10 $-R^3$ es un alquilo(C_1-C_6)

$-L^2$ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo $-OR^8$, $-OCOR^8$, siendo R^8 un alquilo(C_1-C_6), un haloalquilo(C_1-C_6), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula

15



que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula general (VIIIa) o una de sus sales, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IX) para proporcionar compuesto de fórmula general (Ia).

25 La primera etapa (etapa A-1) del procedimiento A según la presente invención se lleva a cabo en presencia de una base. Preferiblemente, la base se elegirá como una base orgánica o inorgánica. Ejemplos adecuados de tales bases pueden ser, por ejemplo, hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, carbonatos o hidrógenocarbonatos, acetatos o aminas terciarias de metales alcalinos y alcalinotérreos.

La primera etapa (etapa A-1) del procedimiento A según la presente invención se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C . Preferiblemente, la primera etapa (etapa A-1) se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 120°C , más preferiblemente a una temperatura de 0°C a 80°C .

30 La primera etapa (etapa A-1) del procedimiento A según la presente invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. Preferiblemente, el disolvente se elige entre agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos. Disolventes orgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, disolventes alifáticos, alicíclicos o aromáticos.

35 La primera etapa (etapa A-1) del procedimiento A según la presente invención

puede también llevarse a cabo en presencia de un catalizador. Preferiblemente, el catalizador se elige como sales o complejos de paladio. Más preferiblemente, el catalizador se elige como un complejo de paladio. El catalizador adecuado de tipo complejo de paladio puede generarse por ejemplo directamente en la mezcla de reacción, adicionando separadamente a la mezcla de reacción una sal de paladio y un ligando complejo. Ligandos adecuados pueden ser por ejemplo ligandos fosfinas o arsinas voluminosos, tales como (R)-(-)-1-[(S)-2-(díciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-díciclohexilfosfina y su correspondiente enantiómero, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(díciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildit-butilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos;

La cuarta etapa (etapa A-4) del procedimiento A según la presente invención se lleva a cabo en presencia de un donante de hidruros. Preferiblemente, el donante de hidruros se elige entre hidruros de metales o metaloides tales como LiAlH_4 , NaBH_4 , KBH_4 , B_2H_6 .

La cuarta etapa (etapa A-4) del procedimiento A según la presente invención se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Preferiblemente, el catalizador se elige como cloruro-Co(II), cloruro-Ni(II), amonio o una de sus sales, Paladio sobre carbón vegetal, níquel Raney, cobalto Raney o platino.

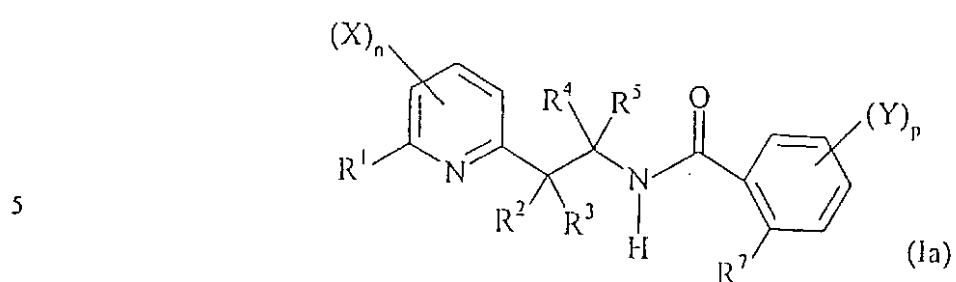
La cuarta etapa (etapa A-4) del procedimiento A según la presente invención se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 150°C . Preferiblemente, la temperatura es de 10°C a 120°C . Más preferiblemente, la temperatura es de 10°C a 80°C .

La cuarta etapa (etapa A-4) del procedimiento A según la presente invención se lleva a cabo a una presión de 1 bar a 100 bar. Preferiblemente, la presión es de 1 bar a 50 bar.

La cuarta etapa (etapa A-4) del procedimiento según la presente invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico, de agua o una de sus mezclas. Preferiblemente, el disolvente se elige como éter, alcohol, ácido carboxílico, o una mezcla de los mismos con agua o agua pura.

La presente invención también se refiere a otro procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un segundo procedimiento B para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia)

II

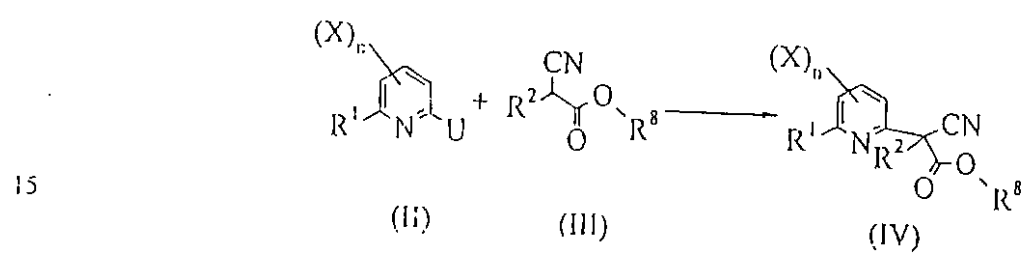


en la que : -R¹, R², R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;
 -R³ es un alquilo(C₁-C₆)

que comprende

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

Esquema B-1



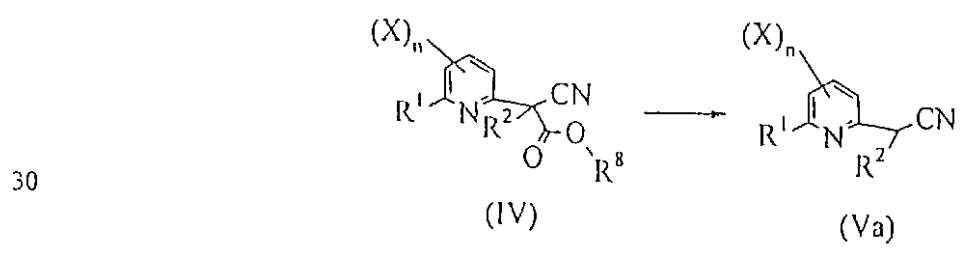
en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;
 -R⁸ es un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

- 20 -U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

que comprende la arilación de un derivado de cianoacetato de fórmula general (III) con un derivado de piridina de fórmula general (II), para proporcionar un derivado de 2-piridilcianoacetato de fórmula general (IV);

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

Esquema B-2



en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;
 -R⁸ es un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

- 35 que comprende una hidrólisis básica, una hidrólisis ácida o un desplazamiento con un

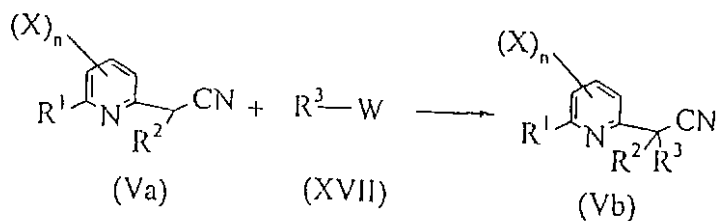
800095

12

haluro de un compuesto de fórmula general (IV), en el mismo recipiente o en otro para proporcionar, después de calentar a una temperatura de 40°C a reflujo, un derivado de 2-piridilacetoniitrilo de fórmula general (Va);

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

Esquema B-3



en el que: -R¹, R², X y n son como se definen anteriormente;

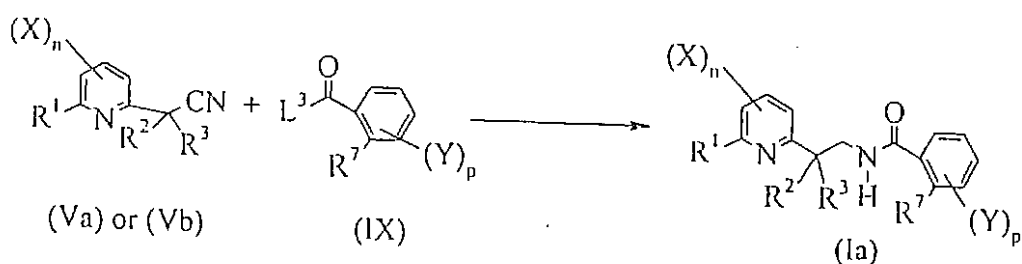
-R³ es un alquilo(C₁-C₆)

-W es un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato, un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato o un 4-metil-fenilsulfonato,

que comprende la alquilación de un compuesto de fórmula general (Va) mediante un reactivo de fórmula general (XVII), para proporcionar un compuesto de fórmula general (Vb);

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

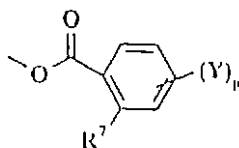
Esquema B-4



en el que: -R¹, R², R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;

-R³ es un alquilo(C₁-C₆)

-L³ es un grupo saliente elegido entre un grupo -OCOR^B, siendo R^B un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; -OCHO, -SCSN(Me)₂ o un grupo de fórmula



que comprende la reducción, mediante hidrogenación o con un donante de hidruros, de un compuesto de fórmula general (Va) o un compuesto de fórmula general (Vb), en

presencia de un catalizador y en presencia de un compuesto de fórmula general (IX), para producir un compuesto de fórmula general (Ia), a una temperatura de 0°C a 150°C y a una presión desde 1 bar a 100 bar;

El compuesto de fórmula general (Ia) según la presente invención puede prepararse según el procedimiento B.

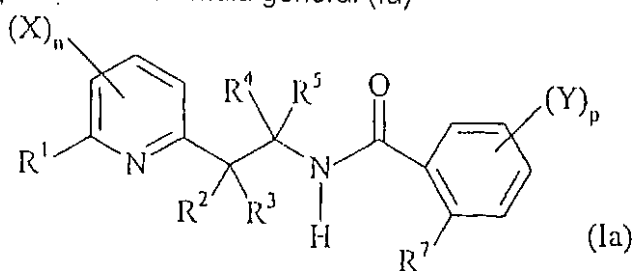
Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa B-1 del procedimiento B son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-1 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa B-2 del procedimiento B son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-2 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa B-3 del procedimiento B son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-3 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa B-4 del procedimiento B son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-4 del procedimiento A anteriormente mencionado.

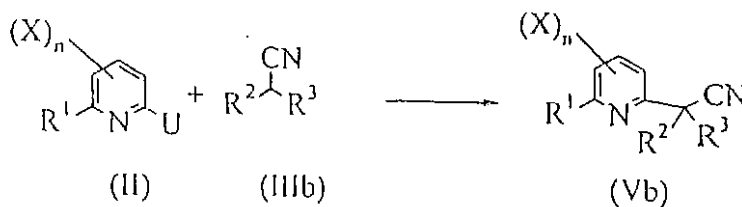
La presente invención también se refiere a otro procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un tercer procedimiento C para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia)



- en la que $R^1, R^2, R^3, R^7, X, Y, n$ y p son como se definen anteriormente; que comprende

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

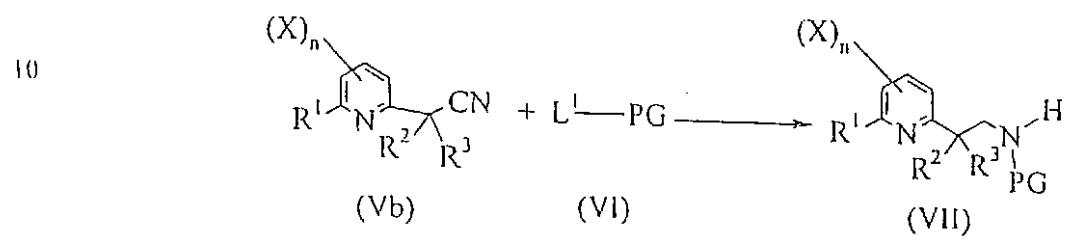
Esquema C-1



en el que: $-R^1, R^2, R^3, X$ y n son como se definen anteriormente;

-U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato; que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (IIIb) con un derivado de piridina de fórmula general (II), para proporcionar un derivado de 2-piridilacetoni-
 5 de fórmula general (Vb), en presencia de una base y a una temperatura de -100°C a 200°C;
 - una segunda etapa según el esquema de reacción C-2:

Esquema C-2



en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;

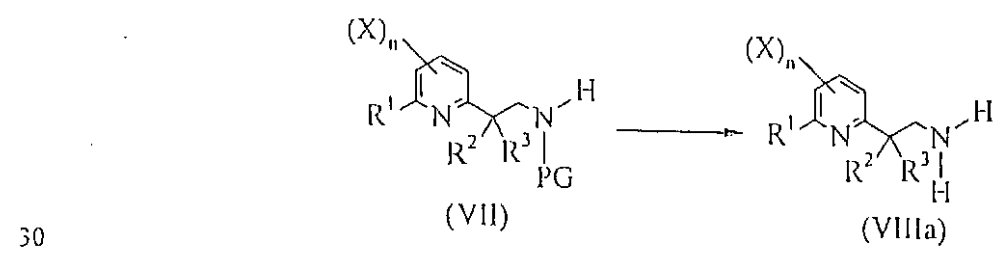
15 -L¹ es un grupo saliente elegido entre un grupo -OR⁸ o un grupo -OCOR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

-PG representa un grupo protector que puede ser un grupo -COOR⁸ o un grupo -COR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

que comprende la reducción, mediante hidrogenación o con un donante de hidruros, de un compuesto de fórmula general (Va) ó (Vb), en presencia de un compuesto de fórmula general (VI), para producir un compuesto de fórmula general (VII);

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

Esquema C-3



en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;

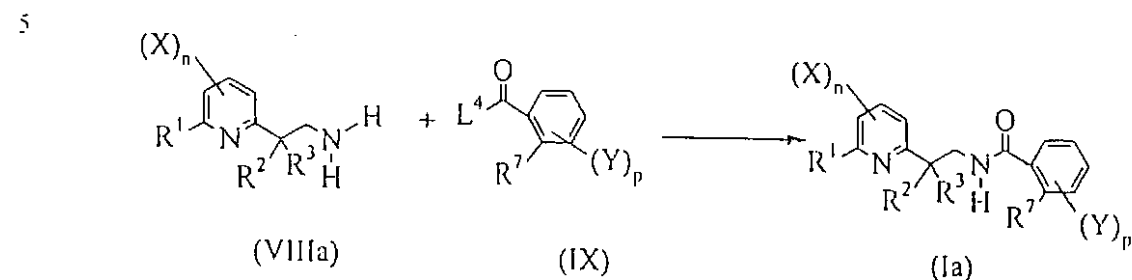
-PG representa un grupo protector que puede ser un grupo -COOR⁸ o un grupo -COR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo;

35 que comprende una reacción de desprotección, en un medio ácido o básico, de un

compuesto de fórmula general (VII), para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (VIIIa) o una de sus sales;

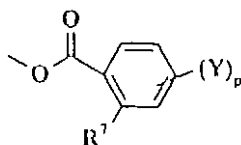
- una cuarta etapa según el esquema de reacción C-4:

Esquema C-4



en el que: $-R^1, R^2, R^3, R^7, X, Y, n$ y p son como se definen anteriormente;

$-L^4$ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-OCHO$, $-SCSN(Me)_2$, un grupo $-OR^8$, un grupo $OCOR^8$, siendo R^8 un alquilo (C_1-C_6), un haloalquilo (C_1-C_6), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula



que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula general (VIIIa) o una de sus sales, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IX), para proporcionar compuesto de fórmula general (Ia).

La primera etapa (etapa C-1) del procedimiento C según la presente invención se lleva a cabo a una temperatura de -100°C a 200°C . Preferiblemente, la primera etapa (etapa A-1) se lleva a cabo a una temperatura de -80°C a 120°C , más preferiblemente a una temperatura de -80°C a 80°C .

La primera etapa (etapa C-1) del procedimiento C según la presente invención se lleva a cabo en presencia de una base. Preferiblemente, la base se elige como una base orgánica o inorgánica. Ejemplos adecuados de tales bases pueden ser, por ejemplo, hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, carbonatos o hidrógenocarbonatos, acetatos o aminas terciarias de metales alcalinos y alcalinotérreos.

La primera etapa (etapa C-1) del procedimiento C según la presente invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. Preferiblemente, el disolvente se elige como agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos. Disolventes orgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, disolventes alifáticos, alicíclicos o aromáticos.

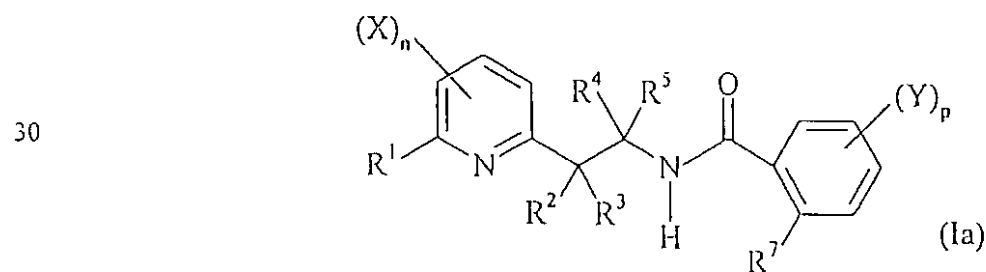
La primera etapa (etapa C-1) del procedimiento C según la presente invención puede también llevarse a cabo en presencia de un catalizador. Preferiblemente, el catalizador se elige como sales o complejos de paladio. Más preferiblemente, el catalizador se elige como un complejo de paladio. El complejo de paladio adecuado pueden generarse, por ejemplo, directamente en la mezcla de reacción adicionando separadamente a la mezcla de reacción una sal de paladio y un ligando complejo. Ligandos adecuados pueden ser por ejemplo ligandos fosfinas o arsinas voluminosos, tales como (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina y su correspondiente enantiómero, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos;

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa C-2 del procedimiento C son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-4 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa C-3 del procedimiento C son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-5 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa C-4 del procedimiento C son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-6 del procedimiento A anteriormente mencionado.

La presente invención también se refiere a otro procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un cuarto procedimiento D para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia)

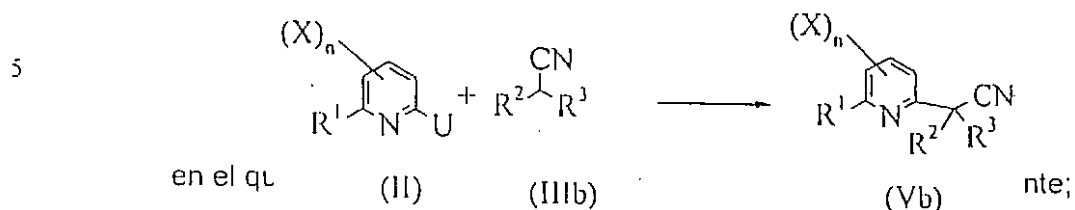


35 en la que : -R¹, R², R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;
-R³ es un alquilo(C₁-C₆)

que comprende

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

Esquema D-1

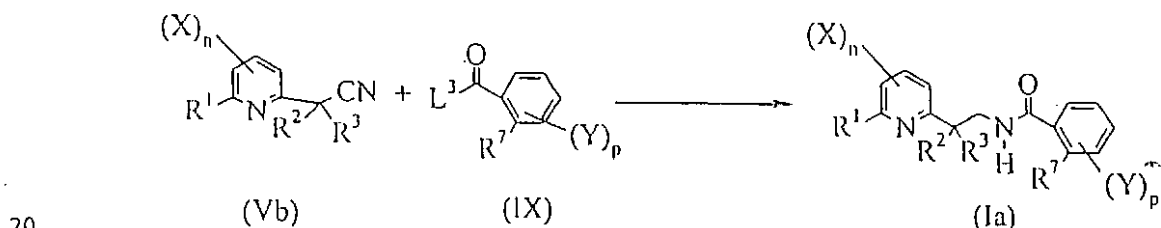


-U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

10 que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (IIIb) con un derivado de piridina de fórmula general (II), para proporcionar un derivado de 2-piridilacetoniitrilo de fórmula general (Vb), en presencia de una base y a una temperatura de -100°C a 200°C;

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

15 Esquema D-2

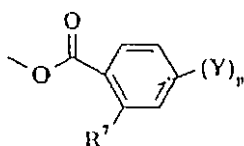


en el que: -R¹, R², R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;

-R³ es un alquilo(C₁-C₆)

-L³ es un grupo saliente elegido entre un grupo -OCOR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; -OCHO, -SCSN(Me)₂ o un grupo de fórmula

25



30 que comprende la reducción mediante hidrogenación o con un donante de hidruros, de un compuesto de fórmula general (Va) o un compuesto de fórmula general (Vb), en presencia de un compuesto de fórmula general (IX), para producir un compuesto de fórmula general (Ia) ;

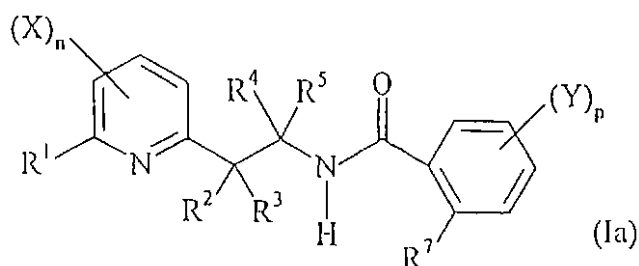
El compuesto de fórmula general (Ia) según la presente invención puede

35 prepararse según el procedimiento D.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa D-1 del procedimiento D son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa C-1 del procedimiento C anteriormente mencionado.

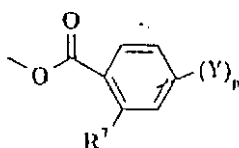
Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa D-2 del procedimiento D son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-4 del procedimiento A anteriormente mencionado.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un quinto procedimiento (E) para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia)



en la que : -R¹, R², R³, R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;
-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);

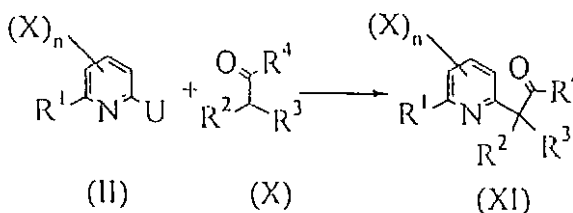
-R⁵ es un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆); -L⁴ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, -OCHO, -SCSN(Me)₂, un grupo -OR⁸, un grupo OCOR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula



que comprende

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

Esquema E-1



en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;

-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un

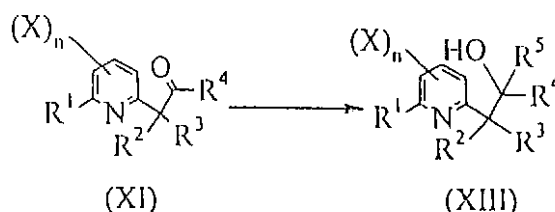
haloalquilo(C₁-C₆);

-U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (X) con un derivado de piridina de fórmula general (II), para proporcionar un compuesto de fórmula general (XI);

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

Esquema E-2



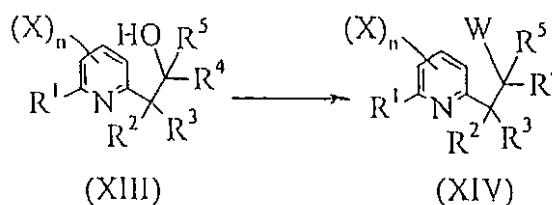
en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;

-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);

que comprende la conversión de un compuesto de fórmula general (XI) en un compuesto de fórmula general (XIII) mediante adición de un compuesto de fórmula general R⁵-M, en la que R⁵ es un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆) y M es una especie metálica;

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

Esquema E-3



en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;

-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);

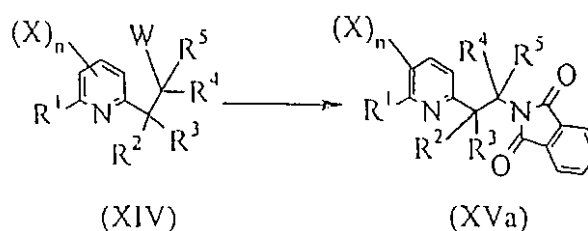
-R⁵ es un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo (C₁-C₆);

-W es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato o un 4-metil-fenilsulfonato;

que comprende la activación de un compuesto de fórmula general (XIII), convirtiéndolo en un compuesto de fórmula general (XIV);

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

Esquema E-4



en el que: $-R^1, R^2, R^3, X$ y n son como se definen anteriormente;

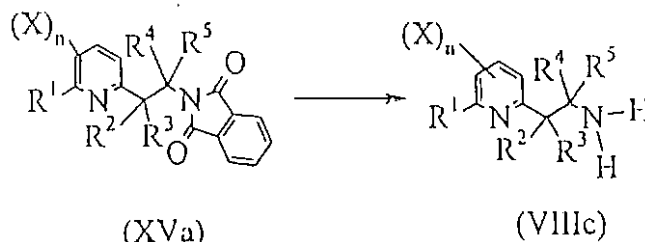
$-R^4$ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo(C_1-C_6);

$-R^5$ es un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo (C_1-C_6);

$-W$ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C_1-C_6)sulfonato o un haloalquil(C_1-C_6)sulfonato o un 4-metil-fenilsulfonato; que comprende la sustitución de un compuesto de fórmula general (XIV) con un derivado de ftalamida o una de sus sales, para proporcionar un compuesto de fórmula general (XVa);

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

Esquema E-5



en el que: $-R^1, R^2, R^3, X$ y n son como se definen anteriormente;

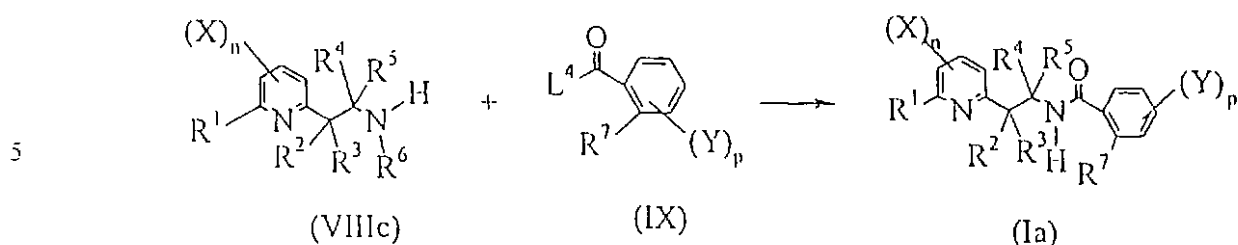
$-R^4$ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo(C_1-C_6);

$-R^5$ es un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo (C_1-C_6);

que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula general (XVa), haciéndolo reaccionar con un hidrato de hidrazina o una sal de hidrazina, para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (VIIIc) o una de sus sales;

- una sexta etapa según el esquema de reacción E-6:

Esquema E-6.



en el que: $-R^1, R^2, R^3, R^7, X, Y, n$ y p son como se definen anteriormente;

10 $-R^4$ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo(C_1-C_6);

$-R^5$ es un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo(C_1-C_6); $-L^4$ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-OCHO$, $-SCSN(Me)_2$, un grupo $-OR^8$, un grupo $OCOR^8$, siendo R^8 un alquilo(C_1-C_6), un haloalquilo(C_1-C_6), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula



que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula general (VIIIb) o una de sus sales, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IX), para proporcionar compuesto de fórmula general (Ia).

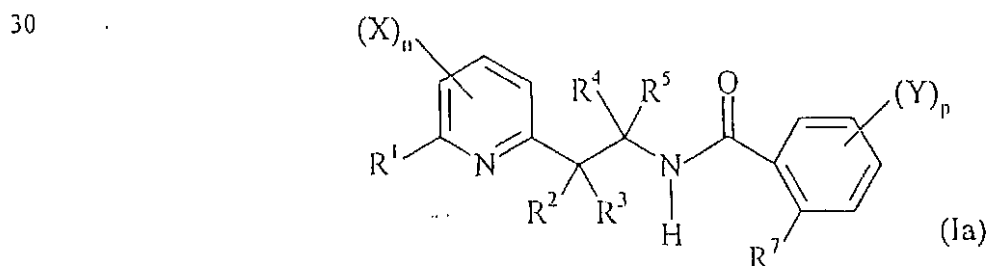
20

El compuesto de fórmula general (I) según la presente invención puede prepararse según el procedimiento E.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa E-6 del procedimiento E son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-6 del procedimiento A anteriormente mencionado.

25

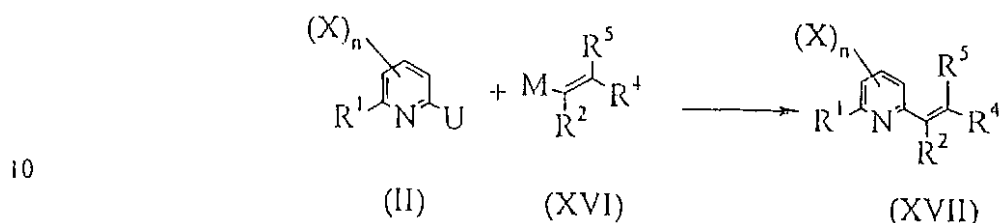
La presente invención también se refiere a otro procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un sexto procedimiento F para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia)



en la que : -R¹, R², X, Y, n y p son como se definen anteriormente;
 -R², R⁴ y R⁵ se eligen independientemente uno del otro entre un
 átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);
 que comprende

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

Esquema F-1



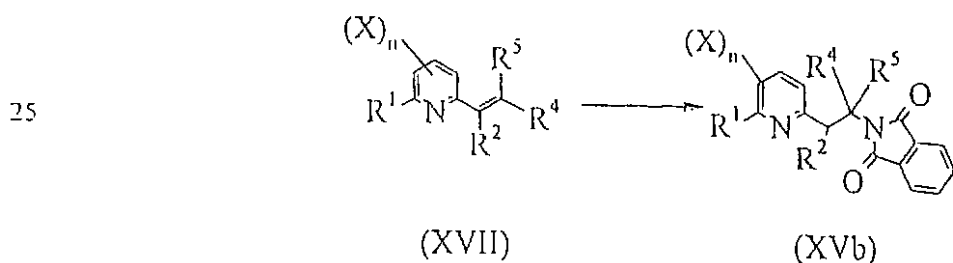
en el que: -R¹, X y n son como se definen anteriormente;
 -U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un
 alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

- 15 -R², R⁴ y R⁵ se eligen independientemente uno del otro entre un
 átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);

-M es una especie metálica o metaloide;
 que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de piridina de fórmula
 general (II) con una especie vinílica de fórmula general (XVI), a una temperatura de
 20 0°C a 200°C, para proporcionar un compuesto de fórmula general (XVII);

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

Esquema F-2



en el que: -R¹, X y n son como se definen anteriormente;

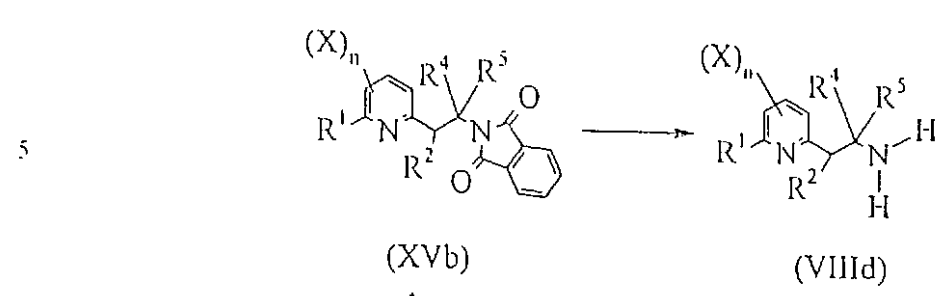
- 30 -R², R⁴ y R⁵ se eligen independientemente uno del otro entre un
 átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);

que comprende la adición de ftalamida o una de sus sales sobre un compuesto de
 fórmula general (XVII), para proporcionar un compuesto de fórmula general (XVb);

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

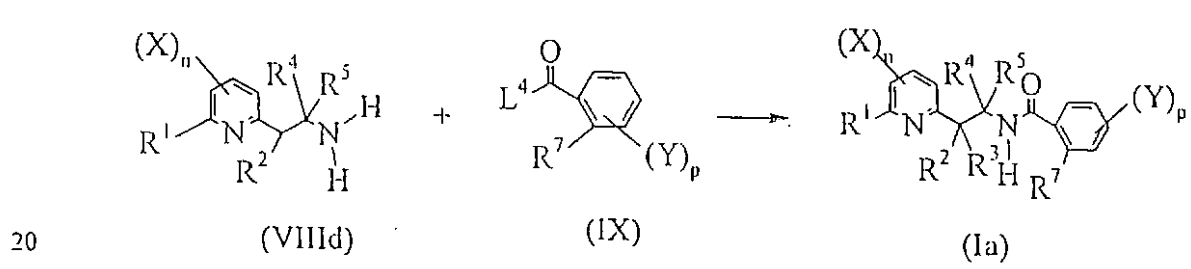
000108

Esquema F-3

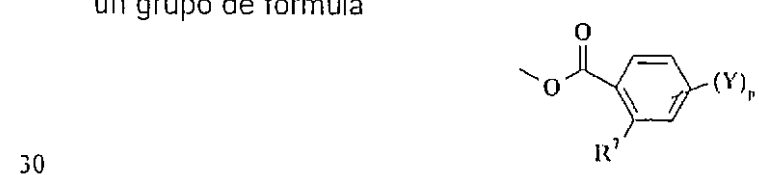


en el que: -R¹, X y n son como se definen anteriormente;
-R², R⁴ y R⁵ se eligen independientemente uno del otro entre un
10 átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);
que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula general (XVb) con un
hidrato de hidrazina o una sal de hidrazina, para proporcionar un derivado de amina
de fórmula general (VIIId) o una de sus sales;
- una cuarta etapa según el esquema de reacción F-4:

15 Esquema F-4



en el que: -R¹, R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;
-R², R⁴ y R⁵ se eligen independientemente uno del otro entre un
átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o haloalquilo(C₁-C₆);
-L⁴ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un
25 grupo hidroxilo, -OCHO, -SCSN(Me)₂, un grupo -OR⁸, un grupo OCOR⁸, siendo R⁸ un
alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o
un grupo de fórmula



que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula
general (VIIIb) o una de sus sales, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula
(IX), para proporcionar compuesto de fórmula general (Ia).

La primera etapa (etapa F-1) del procedimiento F según la presente invención
35 se lleva a cabo en presencia de una especie vinílica de fórmula general (XVI), en la

que M puede ser una especie metálica o metaloide. M preferiblemente es un derivado de estaño o un derivado de boro. Más preferiblemente, M es un grupo tri-nbutilestaño.

La primera etapa (etapa F-1) del procedimiento F según la presente invención se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 200°C. Preferiblemente, la etapa G-1 se
5 lleva a cabo a una temperatura de 60°C a 160°C, más preferiblemente a una temperatura de 80°C a 140°C.

La primera etapa (etapa F-1) del procedimiento F según la presente invención puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. Preferiblemente, el disolvente se elige entre agua, un disolvente orgánico o una mezcla de ambos. Disolventes
10 orgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, disolventes alifáticos, alicíclicos o aromáticos.

La primera etapa (etapa F-1) del procedimiento F según la presente invención puede también llevarse a cabo en presencia de un catalizador. Preferiblemente, el catalizador se elige entre sales o complejos de paladio. Más preferiblemente, el
15 catalizador se elige como un complejo de paladio. El complejo de paladio adecuado puede generarse, por ejemplo, directamente en la mezcla de reacción adicionando separadamente a la mezcla de reacción una sal de paladio y un ligando complejo. Ligandos adecuados pueden ser por ejemplo ligandos fosfinas o arsinas voluminosos, tales como (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina y su
20 correspondiente enantiómero, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-t-butilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una mezcla de ambos; (R)-(-)-1[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina y su enantiómero correspondiente, o una
25 mezcla de ambos;

La primera etapa (etapa F-1) del procedimiento F según la presente invención puede también llevarse a cabo en presencia de una base. Preferiblemente, la base se elige como una base orgánica o inorgánica. Ejemplos adecuados de tales bases
30 pueden ser, por ejemplo, hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, carbonatos o hidrógenocarbonatos, acetatos o aminas terciarias de metales alcalinos y alcalinotérreos.

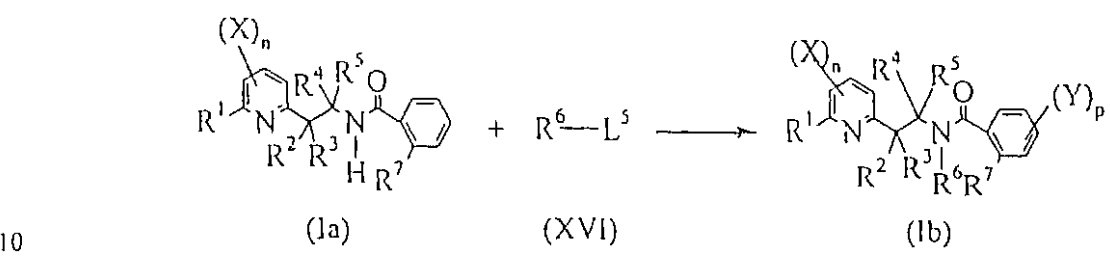
Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa F-3 del procedimiento F son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa E-5 del procedimiento E anteriormente mencionado.

35 Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa F-4 del

procedimiento F son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-6 del procedimiento A anteriormente mencionado.

Cualquiera de los procedimientos anteriormente descritos A a F puede comprender opcionalmente una etapa adicional según el esquema de reacción G:

Esquema G



en el que: -R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;

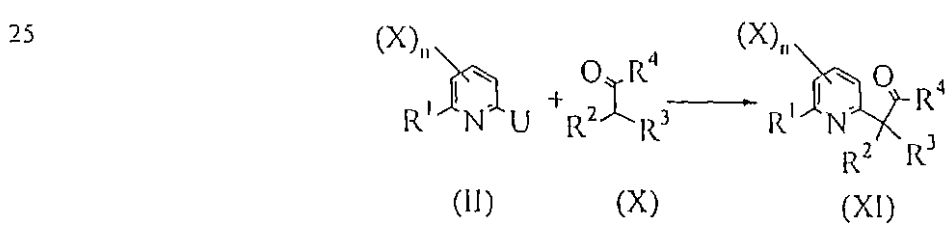
-L⁵ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, 4-metil fenilsulfoniloxi, metilsulfoniloxi;

15 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (Ia) con un compuesto de fórmula general (XVI), para proporcionar un compuesto de fórmula general (Ib).

La presente invención también se refiere a otro procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula general (I). Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un séptimo procedimiento H para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente, que comprende

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

Esquema H-1



30 en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;

-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);

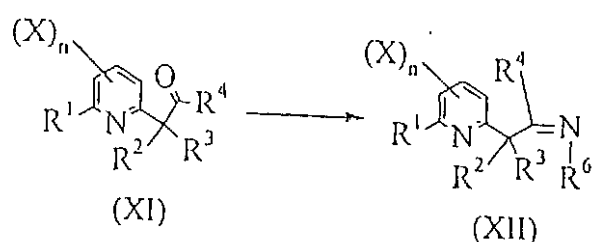
-U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

35 que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (X) con un derivado

de piridina de fórmula general (II), para proporcionar un compuesto de fórmula general (XI), en presencia de una base y a una temperatura de 0°C a 200°C;
 - una segunda etapa según el esquema de reacción H-2:

Esquema H-2

5



10

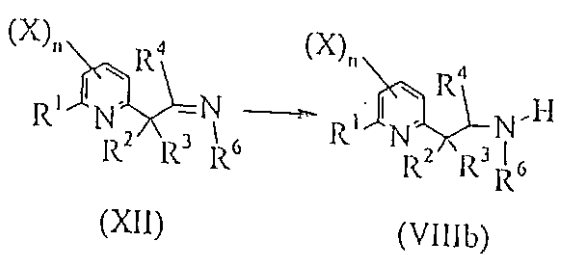
en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;
 -R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);
 -R⁶ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un alcoxi(C₁-C₆) o un cicloalquilo(C₃-C₇);

15

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (XI) con una amina de fórmula R⁶-NH₂, para proporcionar un derivado de imina de fórmula general (XII);
 - una tercera etapa según el esquema H-3:

Esquema H-3

20



25

en el que: -R¹, R², R³, X y n son como se definen anteriormente;
 -R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);
 -R⁶ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un alcoxi(C₁-C₆) o un cicloalquilo(C₃-C₇);
 que comprende la reducción de un derivado de amina de fórmula general (XII) mediante hidrogenación o con un donante de hidruros, en el mismo recipiente o en otro, para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (VIIIb) o una de sus sales;

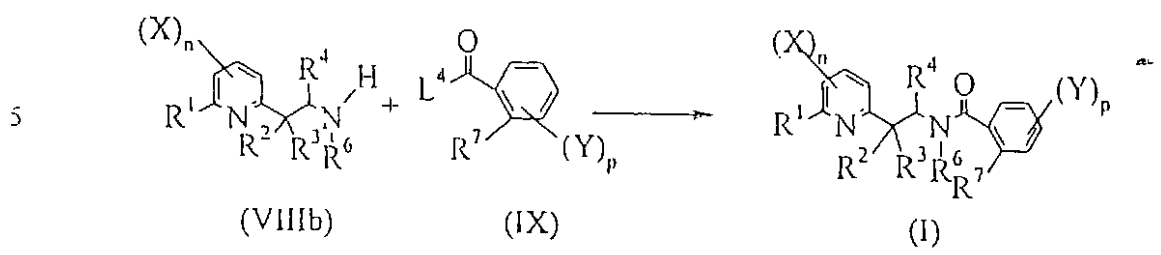
30

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

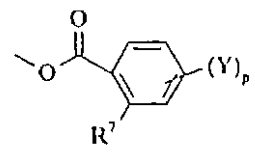
35

000110

Esquema H-4



en el que: -R¹, R², R³, R⁷, X, Y, n y p son como se definen anteriormente;
 10 -R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆) o un haloalquilo(C₁-C₆);
 -R⁶ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un alcoxi(C₁-C₆) o un cicloalquilo(C₃-C₇);
 -L⁴ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un
 15 grupo hidroxilo, -OCHO, -SCSN(Me)₂, un grupo -OR⁸, un grupo OCOR⁸, siendo R⁸ un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula



20 que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula general (VIIIb) o una de sus sales, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IX), para proporcionar compuesto de fórmula general (I).

El compuesto de fórmula general (I) según la presente invención puede prepararse según el procedimiento H.

Las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa H-1 del procedimiento H son las mismas que las condiciones preferidas en las que se lleva a cabo la etapa A-1 del procedimiento A anteriormente mencionado.

La tercera etapa (etapa H-3) del procedimiento H según la presente invención se lleva a cabo en presencia de un donante de hidruros. Preferiblemente, el donante de hidruros se elige entre hidruros de metales o metaloides tales como LiAlH₄, NaBH₄, KBH₄, B₂H₆.

El compuesto de acuerdo con la presente invención puede prepararse según los procedimientos generales de preparación descritos anteriormente. Deberá entenderse sin embargo que, en base a su conocimiento general y publicaciones

disponibles, el experto en la técnica será capaz de adaptar este método de acuerdo con las características de cada uno de los compuestos que se desean sintetizar.

La presente invención también se refiere a una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz de un material activo de fórmula general (I). Así, conforme a la presente invención, se proporciona una composición fungicida que comprende, como ingrediente activo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), como se define anteriormente, y un soporte, vehículo o carga aceptable desde el punto de vista agrícola.

En la presente memoria descriptiva, el término "soporte" se refiere a un material orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el material activo para hacerlo más fácilmente aplicable, fundamentalmente sobre las partes de la planta. Así, este soporte es generalmente inerte y debería ser aceptable desde el punto de vista agrícola. El soporte puede ser un sólido o un líquido. Ejemplos de soportes adecuados incluyen arcillas, silicatos naturales o sintéticos, sílice, resinas, ceras, fertilizantes sólidos, agua, alcoholes, en particular butanol, disolventes orgánicos, aceites minerales y vegetales y derivados de los mismos. También se pueden usar mezclas de tales soportes.

La composición también puede comprender componentes adicionales. En particular, la composición puede comprender también un tensioactivo. El tensioactivo puede ser un emulsionante, un agente dispersante o un agente humectante, de tipo iónico o no iónico o una mezcla de estos tensioactivos. Por ejemplo, se pueden citar, sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenosulfónico o naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, fenoles sustituidos (en particular, alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres del ácido sulfosuccínico, derivados de taurina (en particular tauratos de alquilo), ésteres fosfóricos de alcoholes o fenoles polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos de polioles y derivados de los compuestos anteriores que contienen grupos funcionales sulfato, sulfonato y fosfato. La presencia de al menos un tensioactivo es por lo general esencial cuando el material activo y/o el soporte inerte son insolubles en agua, y cuando el agente vector para la aplicación es agua. Con preferencia, el contenido en tensioactivo puede estar comprendido entre 5% y 40% en peso de la composición.

Opcionalmente, también pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, coloides protectores, adhesivos, espesantes, agentes tixotrópicos, agentes de penetración, estabilizadores, agentes secuestrantes. Más generalmente, los

materiales activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido, que se adapte a las técnicas convencionales de formulación.

En general, la composición conforme a la invención puede contener de 0,05 a 99% (en peso) de material activo, preferiblemente, de 10 a 70% en peso.

5 Las composiciones conformes a la presente invención se pueden usar en diversas formas tales como dispensador de aerosol, suspensión en cápsulas, concentrado para fumigación en frío, polvo fino para espolvorear, concentrado emulsionable, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, granulados encapsulados, granulados finos, concentrado fluido para el tratamiento de semillas, 10 gas (a presión), producto generador de gas, granulados, concentrado para fumigación en caliente, macrogranulados, microgranulados, polvo dispersable en aceite, concentrado fluido miscible en aceite, líquido miscible en aceite, pasta, bastoncillos, polvo para tratamiento de semillas en seco, semillas revestidas con un pesticida, concentrado soluble, polvo soluble, solución para el tratamiento de semillas, 15 concentrado en suspensión (concentrado fluido), líquido de muy bajo volumen (ulv), suspensión de muy bajo volumen (ulv), granulado o comprimidos dispersables en agua, polvo dispersable en agua para tratamiento en suspensión, granulados o comprimidos solubles en agua, polvo soluble en agua para el tratamiento de semillas y polvo humectable

20 Estas composiciones abarcan no sólo las composiciones que están listas para ser aplicadas a la planta o semilla a tratar por medio de un dispositivo adecuado, tal como un dispositivo pulverizador o de aplicación de polvo fino, sino también las composiciones concentradas comerciales que han de diluirse antes de la aplicación al cultivo.

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

30 Las composiciones fungicidas de la presente invención se pueden usar para combatir de forma curativa o preventiva los hongos fitopatógenos de los cultivos. Así, conforme a otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para combatir de forma curativa o preventiva los hongos fitopatógenos de cultivos, caracterizado porque la composición fungicida como se ha descrito en la presente 35 memoria antes, se aplica a la semilla, a la planta y/o al fruto de la planta o al suelo en

el que crece o en el que se desea que crezca la planta.

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

5 La expresión "cantidad eficaz y no fitotóxica" se refiere a una cantidad de composición conforme a la invención que es suficiente para combatir o destruir los hongos presentes o que pueden aparecer en los cultivos, y que no conlleva ningún síntoma apreciable de fitotoxicidad para dichos cultivos. Dicha cantidad puede variar en un amplio intervalo dependiendo del hongo que se va a combatir, el tipo de cultivo,
10 las condiciones climáticas y los compuestos incluidos en la composición fungicida conforme a la invención.

Esta cantidad se puede determinar por ensayos en campo sistemáticos, que están dentro de las cualidades de un experto en la técnica.

El procedimiento de tratamiento conforme a la presente invención es útil para
15 tratar material de propagación tal como tubérculos o rizomas, pero también semillas, brotes o siembras de brotes y plantas o siembras de plantas. Este procedimiento de tratamiento también puede ser útil para tratar raíces. El procedimiento de tratamiento conforme a la presente invención también puede ser útil para tratar las partes aéreas de la planta tales como troncos, tallos o vástagos, hojas, flores y frutos de la planta en
20 cuestión.

Entre las plantas que se pueden proteger por el procedimiento conforme a la invención, se pueden citar el algodón; linaza; vid; cultivos frutales tales como *Rosaceae* sp. (por ejemplo, frutos con pepitas tales como manzanas y peras, pero también frutos con hueso tales como albaricoques, almendras y melocotones),
25 *Ribesioideae* sp., *Juglandaceae* sp., *Betulaceae* sp., *Anacardiaceae* sp., *Fagaceae* sp., *Moraceae* sp., *Oleaceae* sp., *Actinidaceae* sp., *Lauraceae* sp., *Musaceae* sp. (por ejemplo, árbol del plátano y plataneros), *Rubiaceae* sp., *Theaceae* sp., *Sterculiaceae* sp., *Rutaceae* sp. (por ejemplo limones, naranjas y pomelos); cultivos de leguminosas tales como *Solanaceae* sp. (por ejemplo, tomates), *Liliaceae* sp., *Asteraceae* sp. (por
30 ejemplo, lechugas), *Umbelliferae* sp., *Cruciferae* sp., *Chenopodiaceae* sp., *Cucurbitaceae* sp., *Papilionaceae* sp. (por ejemplo, judías), *Rosaceae* sp. (por ejemplo, fresas); grandes cultivos tales como *Graminae* sp. (por ejemplo, maíz, cereales como el trigo, arroz, cebada y triticale), *Asteraceae* sp. (por ejemplo, girasol), *Cruciferae* sp. (por ejemplo, colza), *Papilionaceae* sp. (por ejemplo, soja), *Solanaceae*
35 sp. (por ejemplo, patatas), *Chenopodiaceae* sp. (por ejemplo, remolacha); cultivos

hortícolas y arbóreos; así como los homólogos genéticamente modificados de estos cultivos.

Entre las plantas y las posibles enfermedades de estas plantas protegidas por el procedimiento conforme a la presente invención, se pueden citar las constituidas por:

- trigo, en lo que se refiere a la lucha contra las siguientes enfermedades de las semillas: fusaria (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*), carbón cubierto del trigo (*Tilletia caries*, *Tilletia controversa* o *Tilletia indica*), septoriosis (*Septoria nodorum*) y carbón desnudo;
- trigo, en lo que se refiere a la lucha contra las siguientes enfermedades de las partes aéreas de la planta: manchas oculares del cereal (*Tapesia yellundae*, *Tapesia acuiformis*), mal del pie (*Gaeumannomyces graminis*), tizón del pie (*F. culmorum*, *F. graminearum*), manchas negras (*Rhizoctonia cereals*), oídios (*Erysiphe graminis forma specie tritici*), royas (*Puccinia striiformis* y *Puccinia recondita*) y septoriosis (*Septoria tritici* y *Septoria nodorum*);
- trigo y cebada, en lo que se refiere a la lucha contra enfermedades bacterianas y víricas, por ejemplo mosaico amarillo de la cebada;
- cebada, en lo que se refiere a la lucha contra las siguientes enfermedades de las semillas: manchas reticulares (*Pyrenophora graminea*, *Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*), carbón desnudo (*Ustilago nuda*) y fusaria (*Microdochium nivale* y *Fusarium roseum*);
- cebada, en lo que se refiere a la lucha contra las siguientes enfermedades de las partes aéreas de la planta: mancha ocular del cereal (*Tapesia yellundae*), manchas reticulares (*Pyrenophora teres* y *Cochliobolus sativus*), oidio (*Erysiphe graminis forma specie hordei*), roya enana (*Puccinia hordei*) y escaldadura de la cebada (*Rhynchosporium secalis*);
- patatas, en lo referente a la lucha contra enfermedades de los tubérculos (en particular *Helminthosporium solani*, *Phoma tuberosa*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium solani*), mildiu (*Phytophthora infestans*) y ciertos virus (virus Y);
- patata, en lo que se refiere a la lucha contra las siguientes enfermedades de las hojas: tizón temprano (*Alternaria solani*), mildiu (*Phytophthora infestans*);
- algodón, en lo que se refiere a la lucha contra las siguientes enfermedades de plantas jóvenes obtenidas de semillas: caída de almáciga y podredumbre basal (*Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*), y podredumbre negra de la raíz (*Thielaviopsis basicola*);

- cultivos productores de proteínas, por ejemplo guisantes, en lo referente a la lucha contra las siguientes enfermedades de las semillas: antracnosis (*Ascochyta pisi*, *Mycosphaerella pinodes*), fusariosis (*Fusarium oxysporum*), moho gris (*Botrytis cinerea*), mildiu (*Peronospora pisi*);
- 5 - cultivos productores de aceite, por ejemplo, colza, en lo referente a la lucha contra las siguientes enfermedades de las semillas: *Phoma lingam*, *Alternaria brassicae* y *Sclerotinia sclerotiorum*;
- maíz, en lo referente a combatir las enfermedades de las semillas: (*Rhizopus sp.*, *Penicillium sp.*, *Trichoderma sp.*, *Aspergillus sp.*, y *Gibberella fujikuroi*);
- 10 - linaza, en lo referente a la lucha contra las enfermedades de las semillas: *Alternaria linicola*;
- árboles forestales, en lo que se refiere a la lucha contra la caída de almáciga (*Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*);
- arroz, en lo referente a combatir las siguientes enfermedades de las partes
- 15 aéreas: Bruzzone parasitario (*Magnaporthe grisea*), manchas de los bordes de las vainas (*Rhizoctonia solani*);
- cultivos de leguminosas, en lo referente a combatir las siguientes enfermedades de las semillas o de brotes que salen de las semillas: caída de almáciga y podredumbre basal (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium roseum*, *Rhizoctonia solani*, *Pythium sp.*);
- 20 - cultivos leguminosos, en lo referente a la lucha contra las siguientes enfermedades de las partes aéreas: moho gris (*Botrytis sp.*), oidios (en particular *Erysiphe cichoracearum*, *Sphaerotheca fuliginea* y *Leveillula taurica*), fusaria (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium roseum*), manchas de las hojas (*Cladosporium sp.*),
- 25 alternaria (*Alternaria sp.*), antracnosis (*Colletotrichum sp.*), septoriosis (*Septoria sp.*), manchas negras (*Rhizoctonia solani*), mildius (por ejemplo, *Bremia lactucae*, *Peronospora sp.*, *Pseudoperonospora sp.*, *Phytophthora sp.*);
- árboles frutales, en lo referente a enfermedades de las partes aéreas: enfermedades por monilia (*Monilia fructigenae*, *M. laxa*), roña (*Venturia inaequalis*),
- 30 oídio (*Podosphaera leucotricha*);
- vid, en lo referente a enfermedades de las hojas: en particular moho gris (*Botrytis cinerea*), oídio (*Uncinula necator*), roña negra (*Guignardia biwelli*) y mildiu (*Plasmopara viticola*);
- remolacha, en lo referente a combatir las siguientes enfermedades de las
- 35 partes aéreas: tizón (*Cercospora beticola*), oídio (*Erysiphe beticola*), manchas de las

hojas (*Ramularia beticola*).

La composición fungicida conforme a la presente invención también se puede usar contra enfermedades fúngicas que pueden desarrollarse sobre maderas o en el interior de las mismas. El término "madera" se refiere a todos los tipos de especies de madera, y a todos los tipos de trabajos de esta madera destinados a la construcción, por ejemplo, madera maciza, madera de alta densidad, madera laminada y contrachapado. El procedimiento para tratar la madera conforme a la invención comprende fundamentalmente ponerla en contacto con uno o más compuestos de la presente invención, o una composición conforme a la invención; esto incluye por ejemplo, la aplicación directa, la pulverización, la inmersión, la inyección o cualquier otro medio adecuado.

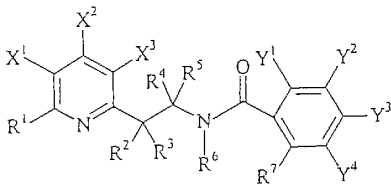
La dosis de material activo aplicada normalmente en el tratamiento conforme a la presente invención varía de forma general y ventajosa de 10 a 800 g/ha, preferiblemente, de 50 a 300 g/ha para aplicaciones en tratamiento de las hojas. La dosis de sustancia activa aplicada varía de forma general y ventajosa de 2 a 200 g por 100 kg de semillas, preferiblemente de 3 a 150 g por 100 kg de semillas en el caso del tratamiento de semillas. Se sobreentiende claramente que las dosis indicadas antes se dan como ejemplos ilustrativos de la invención. Un experto en la técnica sabrá cómo adaptar la dosis de aplicación conforme a la naturaleza del cultivo a tratar.

La composición fungicida conforme a la presente invención también se puede usar en el tratamiento de organismos modificados genéticamente con los compuestos conformes a la invención o las composiciones agroquímicas conforme a la invención. Las plantas modificadas genéticamente son plantas en cuyo genoma se ha integrado de forma estable un gen heterólogo que codifica una proteína de interés. La expresión "gen heterólogo que codifica una proteína de interés" significa básicamente genes que aportan a la planta transformada nuevas propiedades agrónomas, o genes para mejorar la calidad agrónoma de la planta transformada.

Las composiciones conformes a la presente invención también se pueden usar para la preparación de composiciones útiles para tratar de forma curativa o preventiva enfermedades fúngicas de un ser humano o a un animal tales como, por ejemplo, micosis, dermatosis, enfermedades del género trichophyton y candidiasis o enfermedades causadas por *Aspergillus spp.*, por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*.

Los aspectos de la presente invención se ilustrarán a continuación con referencia a las siguientes tablas de compuestos y ejemplos. La siguiente tabla ilustra de una forma no limitante ejemplos de compuestos fungicidas conforme a la presente

invención. En los ejemplos siguientes, $M+1$ (ó $M-1$) se refiere al pico del ión molecular, más o menos 1 u.m.a. (unidades de masa atómica), respectivamente, cuando se observa en espectroscopia de masas y M ($Apcl+$) se refiere al pico del ión molecular que se encontró por ionización química a presión atmosférica positiva en espectroscopia de masas.



Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	M	(M+1)
1	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	363
2	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-	329
3	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	-	309
4	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	374
5	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	421
6	H	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	329
7	Cl	H	H	H	Me	H	H	H	H	Cl	H	F	H	H	327	-
8	CH ₃	H	Br	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	388
9	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	309
10	Cl									CF ₃						347

811118
9b

Compuesto nº	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	M	(M+1)
11	C1	H	F	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	358
12	F	H	F	F	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	349
13	H	H	Cl	F	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	347
14	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	367
15	C(Me)=NOMe	H	Cl	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-	366
16	C(Me)=NOMe	H	Cl	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	458
17	C(Me)=NOMe	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	400
18	Br	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	387
19	Br	H	H	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	374
20	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	329
21	Cl	H	F	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	405
22	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	455
23	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	397
24	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	387
25	CH=NOMe	H	Cl	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	444
26	CH=NOMe	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	386
27	CH=NOEt	H	Cl	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	458
28	CH=NOEt	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	400

00013

47

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	M	(M+1)
29	Cl	H	F	H	H	H	H	H	H	CHF ₂	H	H	H	H	-	329
30	CH=NO/Pr	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	414
31	CH=NO/Pr	H	Cl	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	472
32	CH=NO/Pr	H	Cl	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	424
33	CH=NO/Pr	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CHF ₂	H	H	H	H	-	396
34	Cl	H	Cl	F	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	439
35	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	363
36	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	421
37	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	375
38	Cl	H	Br	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	407
39	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	339
40	Cl	H	Br	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	465
41	H	H	Cl	Cl	H	H	H	H	H	CHF ₂	H	H	H	H	-	345
42	F	Me	F	F	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	363
43	F	Me	F	F	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	421
44	F	Me	F	F	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	374
45	F	H	F	F	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	407
46	Cl	H	F	H	H	H	H	H	H	CHF ₂	H	H	H	H	-	329

000100

9b

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	M	(M+1)
47	F	H	F	F	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	359
48	F	H	F	F	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-	315
49	F	Me	F	F	H	H	H	H	H	Me	H	H	H	H	-	309
50	Br	H	Cl	H	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	406
51	Br	H	Cl	H	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	466
52	Br	H	Cl	H	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	419
53	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	376
54	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	434
55	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	386
56	H	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	343
57	Cl	H	Cl	F	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	381
58	Cl	H	Cl	F	H	H	H	H	H	Br	H	H	H	H	-	391
59	Cl	H	Cl	F	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H	H	-	347
60	Cl	H	Cl	H	Me	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	377	-
61	Cl	H	Cl	H	Me	H	H	H	H	I	H	H	H	H	435	-
62	Cl	H	F	F	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	365
63	Cl	H	F	F	H	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	423
64	F	H	F	F	H	H	H	H	H	CHF ₂	H	H	H	H	-	331

000121

49

Compuesto n°	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	M	(M+1)
65	Cl	H	H	H	Me	H	H	H	H	I	H	H	H	H	-	401
66	Cl	H	H	H	Me	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	343
67	Cl	H	Cl	H	cPr		H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	389
68	Cl	H	H	H	cPr		H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	355
69	Cl	H	Cl	pCl-Ph-CH ₂ S	H	H	H	H	H	CF ₃	H	H	H	H	-	519
70	Cl	H	H	H	Me	H	H	H	H	Cl	Cl	H	F	H	327	-

Ejemplos de procedimientos de preparación del compuesto de fórmula general (I)

Ejemplo de procedimiento A: Preparación de N-[2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil]-2-(iodo)benzamida (compuesto 5)

5 Etapa 1 : Preparación de ciano(3,5-dicloro-2-piridinil)acetato de terc-butilo

A 50 ml de dimetoxietano se le añadieron lentamente en pequeñas porciones 8,8 g (0,22 mol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) a 0°C.

A esta suspensión se añadieron adicionalmente gota a gota 17 g (0,12 mol) de cianoacetato de terc-butilo en 50 ml de dimetoxietano a 5°C. La suspensión se agitó
10 durante 45 min a temperatura ambiente.

Se añadieron sucesivamente a la suspensión 20 g (0,11 mol) de 2,3,5-tricloropiridina, 0,59 g (1,1 mmol) de (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-terc-butilfosfina y 1,2 g (2,2 mmol) de bis(dibencilidenoacetona)paladio(0).

La mezcla negra se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la
15 mezcla de reacción se vertió en 100 ml de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se filtró en supersel y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, para proporcionar 38,5 g del producto crudo como un aceite marrón.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de
20 sílice (eluyente: heptano/cloroformo: 6/4), para proporcionar ciano(3,5-dicloro-2-piridinil)acetato de terc-butilo: 13 g (41%) como un aceite amarillo; espectro de masas: 287 (M+1).

Etapa 2 : Preparación de (3,5-dicloro-2-piridinil)acetonitrilo

A una disolución de 12 g (0,042 mol) de ciano(3,5-dicloro-2-piridinil)acetato de
25 terc-butilo en 50 ml de una mezcla 25/1 de dimetilsulfóxido/agua, se añadieron 1,2 g (0,021 mol) de cloruro sódico.

La mezcla se agitó durante 3 horas a 130°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de
30 magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, para proporcionar 8,2 g del producto crudo como un aceite marrón.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 7/3) para proporcionar (3,5-dicloro-2-piridinil)acetonitrilo: 5,9 g (76%) como un aceite naranja; espectro de masas: 185 (M-
35 1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de 2,8 g (0,015 mol) de (3,5-dicloro-2-piridinil)acetonitrilo en 40 ml de metanol se añadieron rápidamente 3,9 g (0,0165 mol) de cloruro de cobalto(II) hexahidratado y 6,5 g (0,03 mol) de di-carbonato de di-*terc*-butilo.

5 La disolución oscura se enfrió a - 5°C, y se añadieron 3,96 g (0,1 mol) de borohidruro de sodio en pequeñas porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se separó metanol a presión reducida. La fase acuosa se reextrajo con diclorometano y la fase
10 orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, para proporcionar 4 g del producto crudo como un aceite marrón.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 5/1) para proporcionar 2-(3,5-dicloro-2-
15 piridinil)etilcarbamato de *terc*-butilo: 2,0 g (46%) como un aceite amarillo; espectro de masas: 192 (M+1-101 (boc)).

Etapa 4.- Preparación de hidrocloreuro de 2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etanamida

A una disolución de 2,4 g (8,2 mmol) de 2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil carbamato de *terc*-butilo en 100 ml de diclorometano se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético.

20 La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 4,7 g de un aceite amarillo crudo.

El aceite crudo se redisolvió en 10 ml de etil éter y se añadieron gota a gota 5,2 ml de ácido clorhídrico 2M para precipitar el hidrocloreuro.

Se recogió el sólido por filtración, se lavó con etil éter y se secó a vacío, para
25 proporcionar 2-(3,5-dicloro-2-piridinil) etanamina como su hidrocloreuro: 1,3 g (70%).

Etapa 5: Preparación de N-[2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil-2-(iodo)benzamida (compuesto 5)]

A una suspensión de 60 mg (0,26 mmol) del hidrocloreuro de 2-(3,5-dicloro-2-
30 piridinil)etanamina en 1 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente 81 µl (0,58 mmol) de trietilamina y 85 mg (0,32 mmol) de cloruro de 2-iodobenzilo. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió en agua, y se llevó el pH a 4. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio.

35 Se evaporó el disolvente, y se purificó el residuo mediante cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 8/2) para proporcionar N-[2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil]-2-(iodo)benzamida como un sólido marrón: 47 mg (43%) ; m.p. = 133°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (I) según un procedimiento idéntico al usado para la preparación del compuesto 5, e ilustran asimismo la presente invención: 2, 3, 4, 13, 16, 17, 21, 22, 23, 25 y 26.

Ejemplo de procedimiento B: Preparación de N-[2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil-2-(trifluorometil)]benzamida (compuesto 1)

Etapa 1 : Preparación de ciano(3,5-dicloro-2 piridinil)acetato de metilo

10 A 100 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se le añadieron lentamente en pequeñas porciones 24,8 g (0,62 mol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) a 0°C.

A esta suspensión se añadieron adicionalmente gota a gota 32,7 g (0,33 mol) de cianoacetato de metilo en 50 ml de 1-metil-2-pirrolidinona a 5°C.

15 La suspensión se agitó durante 30 minutos a 5°C. A la suspensión enfriada se le añadieron rápidamente 70 g (0,3 mol) de 2-bromo-3,5-dicloropiridina, y la mezcla se calentó a 130°C durante 5 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. La fase acuosa se extrajo con etil éter (3 x 300 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio.

20 El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se recrystalizó en metanol, para proporcionar 24,8 g (34%) de ciano(3,5-dicloro-2-piridinil)acetato de metilo como cristales marrones; m.p. = 109-110°C.

Etapa 2 : Preparación de (3,5-dicloro-2 piridinil)acetonitrilo

25 A una disolución de 14,45 g (0,06 mol) de ciano(3,5-dicloro-2-piridinil)acetato de metilo en 70 ml de una mezcla 25/1 de dimetilsulfóxido/agua, se añadieron 1,75 g (0,03 mol) de cloruro sódico.

La mezcla se agitó durante 4 horas a 130°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. La fase acuosa se extrajo con etil éter (3 x 250 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 11,2 g del producto crudo como un aceite marrón.

30 El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 7/3) para proporcionar (3,5-dicloro-2-piridinil)acetonitrilo: 8,65 g (77%) como un aceite amarillo; espectro de masas: 185 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-[2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)benzamida (compuesto 1)

A una disolución de 1 g (5,4 mmol) de (3,5-dicloro-2-piridinil)acetonitrilo en 15 ml de metanol se añadieron rápidamente 1,3 g (5,9 mmol) de cloruro de cobalto(II) hexahidratado y 3,9 g (10,8 mmol) de anhídrido 2-trifluorometilbenzoico.

La disolución verde oscura se enfrió a -5°C y se añadieron en pequeñas porciones 1,4 g (37,4 mmol) de borohidruro sódico a 0°C.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se separó metanol a presión reducida. La fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 2,6 g del producto crudo como un aceite marrón.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 7/3) para proporcionar N-[2-(3,5-dicloro-2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil) benzamida: 0,80 g (41%) como cristales blancos; m.p. = 118°C.

Se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (I) según un procedimiento idéntico al usado para la preparación del compuesto 1, e ilustran asimismo la presente invención: 10, 11, 12 y 15.

Ejemplo de procedimiento C/D: Preparación de N-[2-(3-cloro-2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)benzamida (compuesto 6)

Etapa 1: Preparación de (3-cloro-2-piridinil)acetonitrilo

A una disolución de 55,5 ml (0,138 mol) de butil litio 2,5 M en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro a -78°C, se añadieron 6,22 g (0,153 mol) de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -78°C hasta la formación de una suspensión.

A la suspensión resultante, se añadió poco a poco una disolución de 3 g (0,02 mol) de 2,3-dicloropiridina en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente 2 horas a -78°C.

La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio.

Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para proporcionar (3-cloro-2-piridinil)acetonitrilo como un aceite: 1,2 g (40%); espectro de

masas: 153 (M+1).

Etapa 2: Preparación de N-[2-(3-cloro-2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)benzamida (compuesto 6)

A una disolución de 0,152 g (1 mmol) de (3-cloro-2-piridinil)acetonitrilo en 4 ml de metanol se añadieron sucesivamente 0,238 g (1 mmol) de cloruro de níquel(II) hexahidratado, 0,724 g (2 mmol) de anhídrido 2-trifluorometilbenzoico y se añadieron lentamente a 0°C, 0,265 g (7 mmol) de borohidruro sódico.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 9/1) para proporcionar N-[2-(3-cloro-2-piridinil)etil]-2-(trifluorometil)benzamida como un aceite: 90 g (27%); espectro de masas: 329 (M+1).

Se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (I) según un procedimiento idéntico al usado para la preparación del compuesto 6; e ilustran asimismo la presente invención: 7, 8 y 9.

Ejemplo de procedimiento G: Preparación de N-[2-(5-metil-2-piridinil)etil]-2-(iodo)benzamida (compuesto 14)

Etapa 1 : Preparación de 5-metil-2-vinilpiridina

A una disolución de 3 g (17,4 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina en 30 ml de dimetilformamida, se añadieron sucesivamente 2 g (1,7 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 5,52 g (17,4 mmol) de tributil(vinil)estaño. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 120°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua saturada con fluoruro de potasio y se agitó durante 1 hora.

La mezcla se filtró en supersel y se extrajo la fase acuosa con etil éter. La fase orgánica se lavó dos veces con agua saturada con fluoruro potásico, una vez con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 3,5 g de una mezcla cruda como un aceite amarillo.

La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 4/1) para proporcionar 5-metil-2-vinilpiridina como un aceite amarillo: 0,9 g (43%); espectro de masas: 120 (M+1).

Etapa 2 : Preparación de 2-[2-(5-metil-2-piridinil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

0,5 g (4,2 mmol) de 5-metil-2-vinilpiridina y 0,618 g (4,2 mmol) de ftalamida se añadieron a 0,5 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton BTM), y la mezcla se calentó a 200°C durante 3 horas.

Se dejó que la mezcla se enfriase hasta temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo: 5/1) para proporcionar 2-[2-(5-metil-2-piridinil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona como cristales blancos: 0,680 g (59%); espectro de masas: 267 (M+1).

Etapas 3 : Preparación de 2-(5-metil-2-piridinil)etanamina

A una disolución de 0,5 g (1,88 mmol) de 2-[2-(5-metil-2-piridinil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona en 5 ml de metanol se añadieron 0,45 g (7,5 mmol) de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora hasta completarse.

Se separó el disolvente a vacío, y se acidificó el residuo con ácido clorhídrico 1*N*. La ftalhidrazida sólida se separó mediante filtración. Se basificó el filtrado con hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio.

Se evaporó el disolvente para proporcionar 2-(5-metil-2-piridinil)etanamina pura como un aceite amarillo: 0,240 g (94%); espectro de masas: 137 (M+1).

Etapas 4 : Preparación de N-[2-(5-metil-2-piridinil)etil-2-(iodo)benzamida (compuesto 14)]

A 0,06 mg (0,44 mmol) de 2-(5-metil-2-piridinil)etanamina en disolución en 3 ml de acetonitrilo se añadieron sucesivamente 0,117 mg (0,44 mmol) de cloruro de 2-iodobenzoilo y 0,078 mg (0,44 mmol) de carbonato de potasio.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en carbonato potásico acuoso y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio.

Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar N-[2-(5-metil-2-piridinil)etil]-2-(iodo)benzamida pura como cristales de color beis: 0,08 g (53%); espectro de masas: 367 (M+1).

Se prepararon los compuestos 18, 19, 20 y 24 según un procedimiento idéntico al usado para la preparación del compuesto 14, e ilustran asimismo la presente invención.

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

Ejemplo A : ensayo in vivo en *Alternaria brassicae* (mancha negra de las crucíferas)

El ingrediente activo ensayado se prepara en un homogeneizador de potter en una formulación de tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión a
5 continuación se diluye en agua para obtener la concentración deseada de material activo.

Las plantas de rábanos (variedad Pernot) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de turba-puzolana y mantenidas a 18-20°C, se tratan en el estado cotiledóneo pulverizándolas con la suspensión acuosa descrita anteriormente.

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

Después de 24 horas, las plantas se contaminan pulverizándolas con una suspensión acuosa de esporas de *Alternaria brassicae* (40.000 esporas por cm³). Las esporas se han obtenido en un cultivo de 12 a 13 días.

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

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

En estas condiciones, se observa protección buena (al menos 50%) o total a
20 una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 67 y 68.

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

El ingrediente activo ensayado se prepara en un homogeneizador de potter en
25 una formulación del tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión a continuación se diluye en agua para obtener la concentración deseada de material activo.

Las plantas de trigo (variedad Audace) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de turba-puzolana y mantenidas a 12°C, se tratan en la etapa de 1 hoja
30 (10 cm), pulverizándolas con la suspensión acuosa descrita anteriormente.

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

Después de 24 horas, las plantas se contaminan espolvoreándolas con
esporas de *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*, realizándose el espolvoreado usando
35 plantas contaminadas.

La clasificación se lleva a cabo 7 a 14 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control.

En estas condiciones, se observa protección buena (al menos 50%) o total a una dosis de 330ppm con los siguientes compuestos: 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 38, 50, 43 y 45.

Ejemplo C : ensayo in vivo en *Botrytis cinerea* (moho gris del pepino)

El ingrediente activo ensayado se prepara en un homogeneizador de potter en una formulación del tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión a continuación se diluye en agua para obtener la concentración deseada de material activo.

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

Después de 24 horas, ñas plantas se contaminan depositando gotas de una suspensión acuosa de esporas de *Botrytis cinerea* (150,000 esporas por ml) sobre la superficie superior de las hojas. Las esporas se obtuvieron de un cultivo de 15 días y se suspendieron en una disolución de nutrientes compuesta de

- 20 g/l de gelatina
- 50 g/l de azúcar de caña
- 2 g/l de NH_4NO_3
- 1 g/l de KH_2PO_4

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

La clasificación se lleva a cabo 5/7 a días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control. En estas condiciones, se observa protección buena (al menos 50%) o total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 57 y 62.

Ejemplo D : ensayo in vivo en *Pyrenophora teres* (manchas reticuladas de la cebada)

El ingrediente activo ensayado se prepara en un homogeneizador de potter en una formulación del tipo suspensión concentrada a 100 g/l. Esta suspensión a continuación se diluye en agua para obtener la concentración deseada de material activo.

Las plantas de cebada (variedad Express) en semilleros, sembradas en un sustrato 50/50 de turba-puzolana y mantenidas a 12°C, se tratan en la etapa de 1 hoja (10 cm), pulverizándolas con la suspensión acuosa descrita anteriormente. Las plantas, usadas como controles, se tratan con una disolución acuosa que no contiene el material activo.

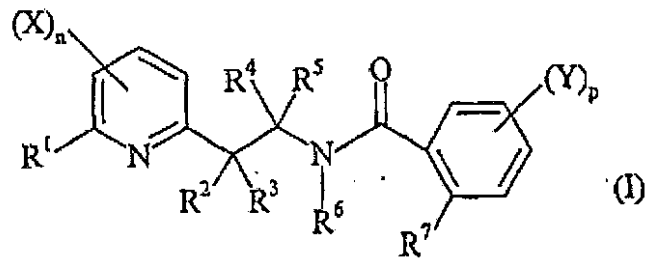
Después de 24 horas, las plantas se contaminan pulverizándolas con una suspensión acuosa de esporas de *Pyrenophora teres* (12.000 esporas por ml). Las esporas se obtuvieron de un cultivo de 12 días. Las plantas de cebada contaminadas se incubaron durante 24 horas a aproximadamente 20°C y a 100% de humedad relativa y a continuación durante 12 días a 80% de humedad relativa.

La clasificación se lleva a cabo 12 días después de la contaminación, en comparación con las plantas de control. En estas condiciones, se observa protección buena (al menos 50%) o total a una dosis de 330 ppm con los siguientes compuestos: 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 18, 19, 21, 28, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 67, y 68.

El compuesto N-{1-metilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-etil}-4-fenilbenzamida descrito en la solicitud de patente WO 01/11965 (véase el compuesto 316 en la tabla D) mostraba una eficacia deficiente sobre la *Alternaria brassicae*, y eficacia nula sobre *Botrytis cinerea* a 330 ppm; el N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-etil}-3-nitrobenzamida también descrito en la solicitud de patente WO 01/11965 (véase el compuesto 307 en la tabla D), mostraba una eficacia deficiente sobre la *Alternaria brassicae*, y eficacia nula sobre *Botrytis cinerea* a 330 ppm; el N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]-etil}-benzamida y el N-{1-metilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-benzamida también descritos en la solicitud de patente WO 01/11965 (véanse los compuestos 304 y 314 en la Tabla D), mostraban eficacia nula sobre *Botrytis cinerea* a 330 ppm; y el N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-4-clorobenzamida, el N-{1-etilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-bromobenzamida y el N-{1-metilcarbamoil-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-4-metoxibenzamida, también descritos en la solicitud de patente WO 01/11965 (véanse los compuestos 306, 310 y 315 en la Tabla D) mostraban eficacia nula sobre *Botrytis cinerea* a 330 ppm.

REIVINDICACIONES (H)

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



en donde

-n es 1,2 o 3

-X es igual o diferente y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo C₁-C₈, un (alcoxiimino C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, un (alqueniloxiimino C₁-C₆) alquilo C₁-C₆ o un (alquiniloxiimino C₁-C₆)- alquilo C₁-C₆;

-R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo bencilsulfanilo opcionalmente substituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

con la condición de que X y R¹ no sean ambos un átomo de hidrógeno;

-R² y R³ son iguales o diferentes y son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un alquilo C₁-C₆,

o R² y R³ pueden juntos formar un carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros

-p es 1, 2, 3 o 4;

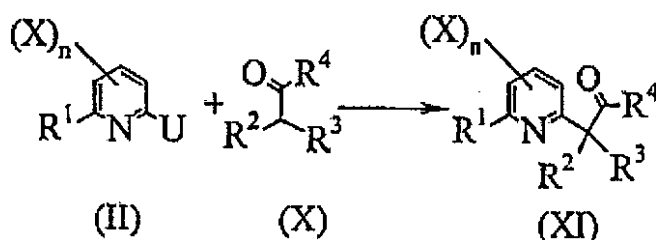
-Y es un átomo de hidrógeno; y

-R⁷ es un átomo de halógeno, un alquilo (C₁-C₈) o un halogenoalquilo (C₁-C₈) con 1 a 5 átomos de halógeno

que comprenden

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

Esquema H-1



en el que

-R¹, R², R³, X y n son como se define anteriormente;

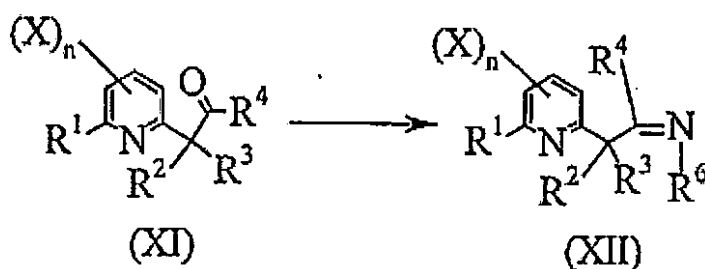
-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) o un haloalquilo (C₁-C₆);

-U es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un alquil(C₁-C₆)sulfonato o un haloalquil(C₁-C₆)sulfonato;

que comprende la arilación de un compuesto de fórmula general (X) con un derivado de piridina de fórmula general (II), para proporcionar un compuesto de fórmula general (XI), en presencia de una base y a una temperatura de 0°C a 200°C;

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

Esquema H-2



en el que

-R¹, R², R³, X y n son como se define anteriormente;

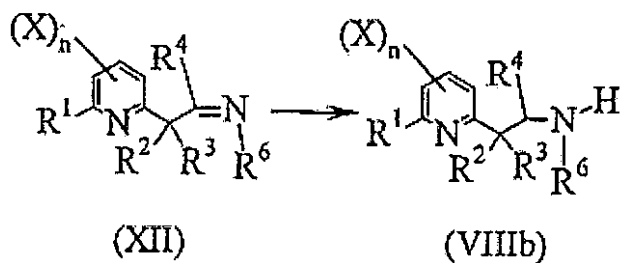
-R⁴ es un átomo de hidrógeno, un alquilo (C₁-C₆) o un haloalquilo (C₁-C₆);

-R⁶ es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C₁-C₆), un haloalquilo(C₁-C₆), un alcoxi(C₁-C₆) o un cicloalquilo(C₃-C₇);

que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (XI) con una amina de fórmula R⁶-NH₂, para proporcionar un derivado de imina de fórmula general (XII);

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

Esquema H-3



en el que:

- R^1 , R^2 , R^3 , X y n son como se define anteriormente;

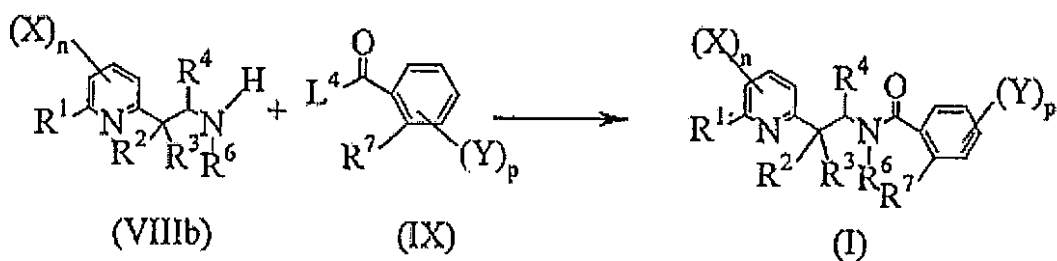
- R^4 es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo(C_1-C_6);

- R^6 es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6), un haloalquilo(C_1-C_6), un alcoxi(C_1-C_6) o un cicloalquilo(C_3-C_7);

que comprende la reducción de un derivado de amina de fórmula general (XII) mediante hidrogenación o un donante de hidruros, en el mismo o diferente recipiente, para proporcionar un derivado de amina de fórmula general (VIIIb) o una de sus sales;

-una cuarta etapa según el esquema de reacción H-4

Esquema H-4



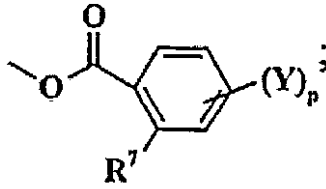
en el que:

- R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , X, Y, n y p son como se definió anteriormente;

- R^4 es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6) o un haloalquilo (C_1-C_6);

- R^6 es un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_6), un haloalquilo(C_1-C_6), un alcoxi(C_1-C_6) o un cicloalquilo(C_3-C_7);

$-L^4$ es un grupo saliente elegido entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, $-OCHO$, $-SCSN(Me)_2$ un grupo $-OR^8$, un grupo $OCOR^8$, siendo R^8 un alquilo (C_1-C_6), un haloalquilo (C_1-C_6), un bencilo, 4-metoxibencilo o pentafluorofenilo; o un grupo de fórmula



que comprende una reacción de acoplamiento de un derivado de amina de fórmula general (VIIIb) o una de sus sales, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IX), para proporcionar compuestos de fórmula general (I).



Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia
NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

Bayer S.A.S.

located at

16 rue Jean-Marie Leclair 69009 Lyon, France

declares that it hereby grants to

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

a. mark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; record of license of use agreements, liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of all matters relating to domain names; filing and prosecution of oppositions, cancellation actions, annulment actions, reinstatement of right action, precautionary injunctions, infringement actions, and all administrative and judicial actions available for the prosecution of proceedings related to industrial property matters, unfair competition and protection of consumers,

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce to intellectual rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. 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 intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

PODER

La abajo firmada,

Bayer S.A.S.

domiciliada en

16 rue Jean-Marie Leclair 69009 Lyon, France

declara por el presente que otorga a

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
RICARDO METKE MENDEZ y/o
JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o
OLGA GEORGETTE OTERO

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A. miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, inscripción de licencias de uso, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de todos los asuntos relacionados con nombres de dominio; presentación y tramitación de oposiciones, acciones de cancelación, acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho, medidas cautelares, acciones por infracción de derechos, y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección del consumidor,

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos de propiedad industrial, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente 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 los derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

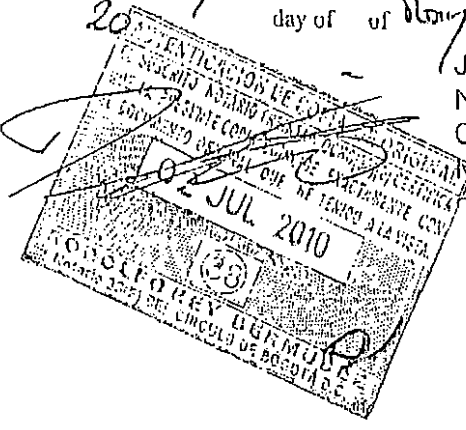
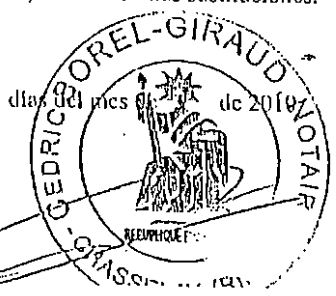
Done and subscribed in

On the 20 day of May 2010

Dado y firmado en

A los

Je soussigné M. Girel-Giraud
Notaire à Chasselay (Rhône)
Certifie sincère la signature de



NOTARIAL CERTIFICATION
CERTIFICATION NOTARIALE

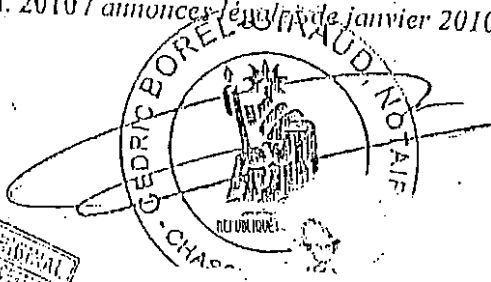
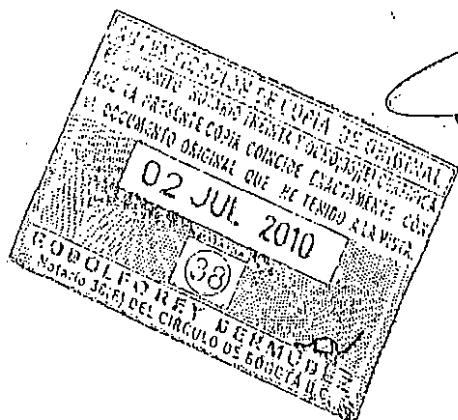
On this day of
Le 2 June 2010.

, the undersigned Notary
le soussigné Notaire

CERTIFIES
CERTIFIE

1. that
que Hervé Monconduit
of legal age and domiciled in
d'age légal et domicilié à 16 rue Jean-Marie Leclair 69009 Lyon, France
set his hand on the foregoing Power of Attorney document
a signé ce document de Pouvoir
2. that the grantor has legal capacity to execute the instrument
que le cessionnaire a la capacité légale à signer ce document
3. that the grantor has executed the foregoing documents as Authorised Representative
que le cessionnaire a signé ce document en tant que Représentant Autorisé
of the corporate person
de la personne juridique Bayer S.A.S.
4. that the corporate person
que la personne juridique Bayer S.A.S.
having its home office in
domiciliée 16 rue Jean-Marie Leclair 69009 Lyon, France
is duly organised, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is
granted are within the scope of its corporate purposes.
est légalement organisée, a une existence légale et que le but du pouvoir entre dans le cadre
d'activité de la société.
5. that the has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal
que le cédant a une représentation légale de l'autorité
6. that I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such
purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin of source:
que les certifications 3, 4 et 5 ci-dessus sont basées sur les documents authentiques suivants qui
m'ont été fournis :

- Power of Attorney dated Jan. 4, 2010 / Pouvoir du 4 janvier 2010
- Legal publication of Jan. 2010 / annonces légales de janvier 2010



Traducción oficial de inglés/ francés por Marlén Neira C. resolución 2117 y 2413 de 1987 del Min-Justicia

APOSTILLAS EN PODER DE BAYER S.A.S.

Poder bilingüe inglés y español de Bayer S.A. domiciliada en Lyon, Francia, suscrito en Lyon en 20 de mayo de 2010.

Firmado ilegible por Hervé Monconduit.- Poderdante

Legalización notarial en francés:

El suscrito Sr. Borel Giraud Notario de Chasselay (Ródano) certifica la autenticidad de la firma del Sr, Hervé Monconduit, puesta en el documento. Chasselay, 2 de junio de 2010.

Firma ilegible. Sello redondo de Cédric Giraud Notario de Chasselay. Ródano.
En el reverso en francés

APOSTILLE
(Convención de La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País República Francesa . Este documento Público
2. ha sido firmado por Cédric Borel- Giraud
3. Quien ejerce funciones de notario
4. Lleva el sello de la notaría en Chasselay
- CERTIFICADO 5. En Lyon
6. El 3 de junio de 2010.
7. Por el procurador general del tribunal de apelación de Lyon
- 8 No. 7492
9. Gran Sello del tribunal de apelación de Lyon
10. Firma ilegible Véronique Bard. :

La apostilla confirma solamente la autenticidad de firma, el sello en el documento. No significa que el contenido del documento es correcto ni que la Republica Francesa apruebe su contenido.

CERTIFICADO NOTARIAL

bilingüe inglés y francés--El día 2 del mes de junio de 2010, el suscrito notario certifica:

1. Sr, Hervé Monconduit, mayor de edad y domiciliado en el 16 calle Jean Marie Leclair 69009m Lyon Francia, suscribió el anterior documento
2. El otorgante es conocido por mi y tiene la capacidad legal de suscribir el instrumento.
3. El otorgante suscribió el instrumento anterior como representante autorizado de la persona jurídica Bayer S.A.S.
4. Bayer S.A.S. con oficinas principales en 16 calle Jean Marie Leclair 69009m Lyon Francia, está debidamente constituida, con existencia legal actual y el fin para el que se expide este poder está dentro del alcance corporativo.
5. El otorgante tiene la autoridad referida y su representación es legítima.
6. Basé las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en estos documentos que me presentaron, con sus fecha y origen. Poder de representación del 4 de enero de 2010-06-22., y en - Anuncio público de enero de 2010.: Firma ilegible del notario . Sello: Notario Público de Chasselay- Ródano

Firma y sello de Cedric Borel Guiraud.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

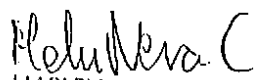
(Convención de La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País República Francesa . Este documento Público
2. ha sido firmado por Cédric Borel- Giraud
3. Quien ejerce funciones de notario
4. Lleva el sello de la notaría en Chasselay

CERTIFICADO

5. En Lyon
6. El 3 de junio de 2010.
7. Por el procurador general del tribunal de apelación de Lyon
- 8 No. 7493
9. Gran Sello del tribunal de apelación de Lyon
10. Firma ilegible Véronique Bard. :

L
a apostilla confirma solamente la autenticidad de firma, el sello en el documento. No significa que el contenido del documento es correcto ni que la Republica Francesa apruebe su contenido
Es traducción conforme con copia para confrontar. Bogotá, junio 22 -2010


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

