

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE.		
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud.		
2 SOLICITANTE	Nombre: SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED Dirección 23-14, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japón Nacionalidad o Domicilio Japón Lugar de Constitución Japón Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____	IDENTIFICACION C.C ☐ NIT ☐ C.E ☐ Otro ☐ Cuit _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección Cra 7 No 16-56 Piso 9 Teléfono 3-802200 Fax 3-802700 E-mail _____	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Número 170.322 TP 1003
4 Número de expediente: 04 056 928		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada EN HOJA ANEXA		
6 Comprobante de pago No. 04-68.944 Fecha Septiembre 15, 2004		
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. \$87.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☒ Nueva copia de la descripción y reivindicaciones.		
8 NOMBRE. RAMIRO CASTRO DUQUE FIRMA.  C.C 170.322 de Bogotá T.P 1003 del C.S.J.		

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

294

REF: Expediente No. 04 056.928 - Solicitud de Patente
a favor de: SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED
Titulada: DERIVADOS DE LA N-HETEROARILNICOTINAMIDA

RAMIRO CASTRO DUQUE, abogado con T.P. No. 1003 de Minjusticia, obrando en calidad de apoderado principal de la Sociedad SANKYO AGRO COMPANY, LIMITED, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División, por medio del presente escrito me permito presentar:

1. Nuevo capítulo descriptivo donde se han corregido algunos errores de traducción.
2. Nuevo capítulo reivindicatorio, donde para precisar el objetivo de la invención se han cancelado las reivindicaciones 19 a 23 y se ha adicionado una nueva reivindicación 19.

Las modificaciones realizadas no adicionan materia nueva ni amplían el alcance de la invención.

295 

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04056928 00000001 Folios: 139
Fecha (AMD): 2004-09-17 16:44:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLETAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,994
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12604937	01/09/2004	18,540,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	87,000.
	TOTAL :	\$ 87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADO DE N-HETEROARILNICOTINAMIDA**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se refiere a derivados de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida específicos, sales de los mismos y plaguicidas que los contienen como un componente activo.

Además, la presente invención se refiere a un método para producir los derivados de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida e
10 intermediarios de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En años recientes, algunos insecticidas comercialmente
15 disponibles se restringen en su uso en vista de problemas de persistencia, acumulación y contaminación ambiental. Además, usando el mismo tipo de insecticidas durante un largo período, la generación de insectos plaga resistentes está creciendo convirtiéndose en un problema. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un insecticida que tenga una estructura novedosa, que se
20 considera que tiene un modo de acción diferente del de los insecticidas comercialmente disponibles.

Hasta ahora, como el derivado de *N*-heteroaril-4-(trifluorometil)nicotinamida, por ejemplo, la solicitud de patente provisional

K
297

japonesa No. Hei 10-195072 describe compuestos que tienen un grupo 2-tiazolilo o un grupo 1,3,4-tiadiazol como un grupo heteroarilo, y controladores de animales nocivos que los contienen como un componente activo. Sin embargo, estos compuestos son diferentes en el grupo heteroarilo de los de la invención en esta solicitud, y además, son insuficientes en un efecto insecticida de los mismos.

Más aún, una 4-trifluorometilpiridina que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3 es útil como un material de elaboración de plaguicidas o medicinas, y puede ser un intermediario del derivado de *N*-heteroaril-4-(trifluorometil)nicotinamida.

Como un método de producción de este intermediario, convencionalmente se conocen: Journal of Medicinal Chemistry, vol. 10, 1967, pp. 149-154, solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 6-321903, solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 7-10841 y solicitud de patente provisional japonesa No. 2000-38385, etc. Entre estos, el Journal of Medicinal Chemistry, vol. 10, 1967, pp. 149-154 describe que la 3-ciano-4-trifluorometilpiridina es un intermediario para la producción de un inhibidor de lipólisis producido al convertir un grupo ciano a un grupo tetrazolilo. Además, la solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 6-321903, solicitud de patente provisional japonesa No. Hei 7-10841 y la solicitud de patente provisional japonesa No. 2000-38385 describen que la 4-trifluorometilpiridina que tiene un grupo ciano o un grupo carbamoilo en la posición 3 es un intermediario para la producción de un controlador de animales nocivos.

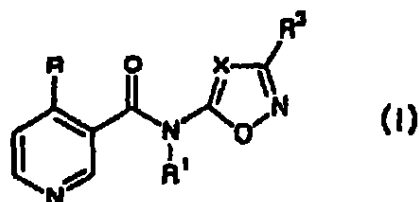
Sin embargo, los métodos anteriormente descritos tienen el problema de que el número de pasos es grande o está contenido un paso que tiene condiciones de reacción rigurosas; por lo tanto, se ha deseado desarrollar un método de producción más ventajoso desde el punto de vista industrial.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Como resultado de investigaciones extensivas sobre un derivado de 4-(halogenoalquil)nicotinamida, los inventores de la presente han encontrado que un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida específico tiene actividades insecticidas extremadamente excelentes contra varios tipos de insectos dañinos, y se ha logrado la presente invención.

Más aún, los inventores de la presente han encontrado un método novedoso para producir el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida. En particular, los inventores de la presente han encontrado un método ventajoso desde el punto de vista industrial para producir a bajo costo y de manera sencilla en un alto rendimiento un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene a grupo ciano, un grupo carbamilo o un grupo carboxilo en la posición 3, que es el intermediario de producción. La presente invención se ha logrado con base en este hallazgo.

La presente invención provee un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (I):



[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido
 5 con átomos de halógeno; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo
 alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido, un grupo alquenilo de C₂-C₆ o un
 grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un
 átomo de nitrógeno; R² y R³ cada uno independientemente representa un
 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que
 10 puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo
 sustituyente A, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇, un grupo alquenilo de C₂-C₆, un
 grupo cicloalquenilo de C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la
 fórmula CH=NOR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
 de C₁-C₆), a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido con
 15 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B, un grupo
 heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con sustituyentes
 seleccionados del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3
 heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que
 consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,
 20 en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 ó 1), un

grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio de C₁-C₆ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B; grupo sustituyente A es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo ciano y un grupo fenilo; y un grupo sustituyente B es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A anterior, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A anterior, un grupo ciano y un grupo nitro]; o una sal del mismo; y un plaguicida que contiene el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida o una sal del mismo como un componente activo.

En la presente invención, "un grupo alquilo de C₁-C₆" es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilpentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo o 1,1-dimetilbutilo, es preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquilo de C₁-C₄), muy preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 ó 2 átomos de carbono (un grupo alquilo de C₁-C₂), y muy preferiblemente aún un grupo metilo.

En la presente invención, el "átomo de halógeno" incluye, por

ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo. En R^2 , un átomo de cloro o un átomo de bromo es más preferido, y en otro sustituyente, un átomo de flúor o un átomo de cloro es más preferido. En R^3 , un átomo de cloro es aún más preferido y en otro sustituyente, un átomo de flúor es aún más preferido.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C_1-C_6 que puede ser sustituido con un átomo de halógeno" es el "grupo alquilo de C_1-C_6 " que puede ser sustituido con los 1 a 5 "átomos de halógeno" que son los mismos o diferentes. El grupo es preferiblemente un grupo metilo que puede ser sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y muy preferiblemente un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, el grupo "alcoxi de C_1-C_6 " es un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, *ter*-butoxi o hexiloxi, preferiblemente un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alcoxi de C_1-C_4), muy preferiblemente un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alcoxi de C_1-C_3), muy preferiblemente aún un grupo alcoxi de cadena recta que tiene 1 o 2 átomos de carbono (un grupo alcoxi de C_1-C_2), y en particular preferiblemente un grupo metoxi.

En la presente invención, el "grupo alquiltio de C_1-C_6 " es un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de

302

carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, isopropiltio, *ter*-butiltio o hexiltio, es preferiblemente un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquiltio de C₁-C₄), muy preferiblemente un grupo alquiltio de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono (un grupo alquiltio de C₁-C₃), muy preferiblemente un grupo alquiltio de cadena recta que tiene 1 o 2 átomos de carbono (un grupo alquiltio de C₁-C₂), y en particular preferiblemente un grupo metiltio.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A" es el "grupo alquilo de C₁-C₈" que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alcoxi de C₁-C₈", el "grupo alquiltio de C₁-C₈", un grupo ciano y un grupo fenilo. Además del "grupo alquilo de C₁-C₈", el grupo puede incluir, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, chlorometilo, bromometilo, iodometilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, isopropoximetilo, isopropoxietilo, *ter*-butoximetilo, *ter*-butoxietilo, hexiloxihexilo, metiltiometilo, metiltioetilo, metiltiopropilo, metiltiobutilo, metiltiopentilo, metiltiohexilo, etiltiometilo, etiltioetilo, etiltiopropilo, isopropiltiometilo, isopropiltioetilo, *ter*-butiltiometilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 1-cianoetilo, 1-cianopropilo, 1-cianoisopropilo o bencilo. En R¹, se prefiere el "grupo alquilo de C₁-C₄" que

~~X~~
303

puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₄", el "grupo alquiltio de C₁-C₄" o un grupo ciano, más preferido es el "grupo alquilo de C₁-C₂" que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₂", el "grupo alquiltio de C₁-C₂" o un grupo ciano, y más preferido aún es un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo. En R² y R³, se prefiere el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₄", más preferido es el "grupo alquilo de C₁-C₃" que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₃", muy preferido aún es el "grupo alquilo de C₁-C₂" que puede ser sustituido con el "grupo alcoxi de C₁-C₂", en particular se prefiere un grupo metilo o un grupo metoximetilo, y muy preferido es un grupo metilo. En otro sustituyente, se prefiere el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor y un átomo de cloro, muy preferido es el "grupo alquilo de C₁-C₂" que puede ser sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y muy preferido aún es un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, el "grupo alquenilo de C₂-C₆" es un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, el grupo vinilo, 2-clorovinilo, 2-propenilo, 2-cloro-2-propenilo, 3-cloro-2-propenilo, 3,3-dicloro-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo o 5-hexenilo, preferiblemente un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono (un grupo alquenilo de C₂-C₄), muy preferiblemente

2
304

un grupo alquenilo de a cadena recta o ramificada que tiene 3 o 4 átomos de carbono (un grupo alquenilo de C₃-C₄), y muy preferiblemente aún un grupo 2-propenilo.

En la presente invención, el "grupo acilo" puede incluir un grupo alquilcarbonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior), un grupo alifático acilo tal como un grupo alquilcarbonilo insaturado, etc., un grupo arilcarbonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo arilo), un grupo alcoxycarbonilo inferior que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo tri-alquilsillo inferior), un grupo alqueniloxycarbonilo; un grupo aralquiloxyarbonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior o un grupo nitro), un grupo alcansulfonilo inferior que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi inferior) y un grupo arilsulfonilo que puede ser sustituido (el sustituyente es, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo arilo), es preferiblemente un grupo acilo alifático, muy preferiblemente un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₅, y muy preferiblemente aún un grupo acetilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo de C₃-C₇" es un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o

305

cicloheptilo, es preferiblemente un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo de C₃-C₆), muy preferiblemente un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 5 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo de C₃-C₅), y muy preferiblemente aún un grupo ciclopropilo.

5 En la presente invención, el "grupo cicloalquenilo de C₃-C₇" es un grupo alquenilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. El grupo puede incluir, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo o ciclohexenilo, es preferiblemente un grupo alquenilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquenilo de C₃-C₆), y muy preferiblemente
10 un grupo ciclohexenilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A" es el "grupo alcoxi de C₁-C₆" que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo
15 de halógeno", el "grupo alcoxi de C₁-C₆", el "grupo alquiltio de C₁-C₆", un grupo ciano y un grupo fenilo. Además del "grupo alcoxi de C₁-C₆", el grupo puede incluir, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, clorometoxi, bromometoxi, iodometoxi, metoximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, metoxipentoxi, metoxihexiloxi,
20 etoximetoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, isopropoximetoxi, isopropoxietoxi, *ter*-butoximetoxi, *ter*-butoxietoxi, hexiloxihexiloxi, metiltiometoxi, metiltioetoxi, metiltiopropoxi, metiltiobutoxi, metiltiopentoxi, metiltiohexiloxi, etiltiometoxi, etiltioetoxi, etiltiopropoxi, isopropiltiometoxi, isopropiltioetoxi, *ter*-butiltiometoxi,



cianometoxi, 2-cianoetoxi, 3-cianopropoxi, 4-cianobutoxi, 5-cianopentoxi, 6-cianohexiloxi, 1-cianoetoxi, 1-cianopropoxi, 1-cianoisopropiloxi o bencilooxi, es preferiblemente el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor y un átomo de cloro, muy preferiblemente el "grupo alcoxi de C₁-C₂" que puede ser sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y muy preferiblemente aún un grupo metoxi o un grupo trifluorometoxi.

En la presente invención, el "grupo fenilo que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente B" es un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el grupo alquilo de "C₁-C₆" que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", el "grupo alcoxi de C₁-C₆" que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", un grupo ciano y un grupo nitro. En R², se prefiere un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1-3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro, más preferido es un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un



átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₃" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), el "grupo alcoxi de C₁-C₂" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo ciano y un grupo nitro, y más preferido aún es un grupo fenilo. En otro sustituyente, se prefiere un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄", un grupo ciano y un grupo nitro, más preferido es un grupo fenilo que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₂" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), "grupo alcoxi de C₁-C₂", un grupo ciano y un grupo nitro, y más preferido aún es un grupo fenilo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 o 1)" puede incluir, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pyrazinilo, triazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en el cual los heteroátomos en el anillo son 1 a 3 átomos de nitrógeno {grupo

heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno)), y muy preferiblemente un grupo piridilo o a un grupo pirazolilo.

~~308~~

En la presente invención, el "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3 hetero-átoms, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 o 1)" es el "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 o 1)" que puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", el "grupo alcoxi de C₁-C₈ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", un grupo ciano o un grupo nitro, preferiblemente el grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno) que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es



un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro, muy preferiblemente un grupo piridilo o un grupo pirazolilo que puede ser sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y el grupo alquilo de C₁-C₃, y muy preferiblemente aún un grupo piridilo o a un grupo pirazolilo.

En la presente invención, el "grupo fenoxi que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente B" es un grupo fenoxi que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste del "átomo de halógeno", el "grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", el "grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A", un grupo ciano y un grupo nitro, preferiblemente un grupo fenoxi que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), el "grupo alcoxi de C₁-C₄" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro, muy preferiblemente un grupo fenoxi que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, el "grupo alquilo de C₁-C₃" que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), el "grupo alcoxi de C₁-C₂" que puede ser

2
310

sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo ciano y un grupo nitro, y muy preferiblemente aún un grupo fenoxi.

(1) En la presente invención, R es preferiblemente un grupo trifluorometilo.

5 (2) En la presente invención, R¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el grupo alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄ o ciano), un grupo alquenilo de C₃-C₄ o un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₅, muy preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede
10 ser sustituido (el sustituyente es el grupo alcoxi de C₁-C₂, alquiltio de C₁-C₂ o ciano), muy preferiblemente aún un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo, y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno.

(3) En la presente invención, X es preferiblemente un grupo
15 representado por la fórmula C-R².

(4) En la presente invención, R² es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de un átomo de flúor, un
20 átomo de cloro, a grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alquenilo de C₂-C₄, un grupo cicloalquenilo de C₃-C₆, un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro,

un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno, los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, muy preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₃), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅, un grupo alquenilo de C₃-C₄, un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de



un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo ciano y un grupo nitro), un grupo piridilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo pirazolilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo alquiltio de C₁-C₃ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo ciano y un grupo nitro), muy preferiblemente aún un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo, un grupo alilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo fenoxi, y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi.

(5) En la presente invención, R³ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el grupo alcoxi de C₁-C₄), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo formilo, un grupo



representado por la fórmula $\text{CH}=\text{NOR}^{4a}$ (en donde R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$), un grupo ciano o un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo ciano y un grupo nitro, muy preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_2$ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$), un grupo cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_5$ o un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_2$ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_2$, un grupo ciano y un grupo nitro}, muy preferiblemente aún un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo fenilo, y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

El derivado de 4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención es preferiblemente un compuesto en el cual:

(a1) R es un grupo trifluorometilo,

(a2) R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo

314

alquiltio de C₁-C₄ o un grupo ciano), un grupo alquenilo de C₃-C₄ o un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₅.

(a3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

(a4) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo alquenilo de C₂-C₄, un grupo cicloalquenilo de C₃-C₆, un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido (el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno; los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo fenoxi que

puede ser sustituido {los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, y

(a5) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR^{4a} (en donde R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄), un grupo ciano o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1-3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son el átomo de flúor o el átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano y un grupo nitro},

muy preferiblemente un compuesto en el cual:

(b1) R es un grupo trifluorometilo,

(b2) R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂, alquiltio de C₁-C₂ o ciano),

(b3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

(b4) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo

316

de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₃), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅, un grupo alquenilo de C₃-C₄, un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con un átomo de flúor, un grupo ciano y un grupo nítro), un grupo piridilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo pirazolilo que puede ser sustituido (el sustituyente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C₁-C₃), un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo alquiltio de C₁-C₃ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₃ que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo alcoxi de C₁-C₃ que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo ciano y un grupo nítro), y

(b5) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂), un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de

319

flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo ciano y un grupo nitro},

muy preferiblemente aún un compuesto en el cual:

5 (c1) R es un grupo trifluorometilo,

(c2) R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo,

(c3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

10 (c4) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo, un grupo alilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, a un grupo pirazolilo, un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo fenoxi, y

(c5) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo fenilo,

15 en particular preferiblemente un compuesto en el cual:

(d1) R es un grupo trifluorometilo,

(d2) R¹ es un átomo de hidrógeno,

(d3) X es un grupo representado por la fórmula C-R²,

20 (d4) R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi, y

(d5) R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

muy preferiblemente (e) N-(5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)-nicotinamida,

318

N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,
N-(4-cloro-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,
N-(4-bromo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,
N-(4-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida,
5 *N*-(4-etil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida o
N-(4-metoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida.

El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención puede formar una sal con una sustancia ácida o una sustancia básica. Por ejemplo, cuando un protón dissociable está presente en
10 una molécula, se pueden formar sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Además, como sales con sustancias ácidas, se pueden formar sales tales como sulfato, clorhidrato, nitrato y fosfato. Estas sales se incluyen en la presente invención siempre que se puedan usar como un insecticida para agricultura y horticultura.

15 En la presente invención, las "sales de metal alcalino" pueden incluir, por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio o sales de litio y son preferiblemente sales de sodio o sales de potasio.

En la presente invención, las "sales de metal alcalinotérreo" pueden incluir, por ejemplo, sales de calcio o sales de magnesio y son
20 preferiblemente sales de calcio.

Los solvatos (preferiblemente hidratos) del derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención también se incluyen en la presente invención.

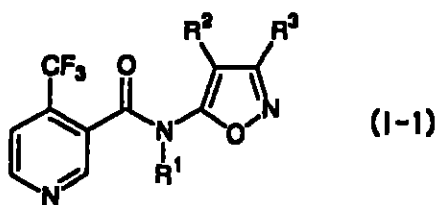
En el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida de **319**
la presente invención, también se incluyen compuestos que tienen un carbono
asimétrico. En este caso, la presente invención incluye un tipo de sustancia
óptimamente activa y una mezcla de varios tipos de sustancias óptimamente
5 activas en cualquier relación.

Los compuestos representativos de la presente invención se
ilustran a manera de ejemplo en los siguientes cuadros 1 y 2; sin embargo, la
presente invención no se limita a estos compuestos.

En los siguientes cuadros, "Me" representa un grupo metilo, "Et"
10 representa un grupo etilo, "Pr" representa un grupo propilo, "iPr" representa un
grupo isopropilo, "cPr" representa un grupo ciclopropilo, "Bu" representa un
grupo butilo, "Pent" representa un grupo pentilo, "Hex" representa un grupo
hexilo, "Ph" representa un grupo fenilo, "4-CF₃-Ph" representa un grupo 4-
trifluorometilfenilo, "CHO" representa un grupo formilo, "Ac" representa un
15 grupo acetilo, "4-CF₃-Pi-3-ilo" representa un grupo 4-trifluorometil-3-piridilo,
"iBu" representa un grupo isobutilo, "cBu" representa un grupo ciclobutilo,
"cPent" representa un grupo ciclopentilo, "cHex-1-en-1-ilo" representa un
grupo 1-ciclohexenilo y "1-Pyza" representa un grupo 1-pirazolilo,
respectivamente.

320

CUADR 1



5

10

15

20

Compuesto No.	R ¹	R ¹	R ¹
1-1	H	H	H
1-2	H	H	Me
1-3	H	H	Et
1-4	H	H	Pr
1-5	H	H	iPr
1-6	H	H	cPr
1-7	H	H	Bu
1-8	H	H	Pent
1-9	H	H	Hex
1-10	H	H	Ph
1-11	H	H	4-Me-Ph
1-12	H	H	4-Cl-Ph
1-13	H	H	4-OMe-Ph
1-14	H	H	4-CN-Ph
1-15	H	H	4-CF ₃ -Ph
1-16	H	H	CHO
1-17	H	H	CH=N-OH
1-18	H	H	CN
1-19	H	H	CH ₂ OMe
1-20	H	Cl	H



	1-21	H	Cl	Me
	1-22	H	Cl	Et
	1-23	H	Cl	Pr
	1-24	H	Cl	iPr
	1-25	H	Cl	cPr
5	1-26	H	Cl	Bu
	1-27	H	Cl	Pent
	1-28	H	Cl	Hex
	1-29	H	Cl	Ph
	1-30	H	Cl	4-Me-Ph
10	1-31	H	Cl	4-Cl-Ph
	1-32	H	Cl	4-OMe-Ph
	1-33	H	Cl	4-CN-Ph
	1-34	H	Cl	4-CF ₃ -Ph
	1-35	H	Cl	CH=N-OH
	1-36	H	Cl	CN
15	1-37	H	Cl	CH ₂ OMe
	1-38	H	F	H
	1-39	H	F	Me
	1-40	H	Br	H
	1-41	H	Br	Me
	1-42	H	I	H
20	1-43	H	I	Me
	1-44	H	CN	H
	1-45	H	CN	Me
	1-46	Me	H	H
	1-47	Me	H	Me



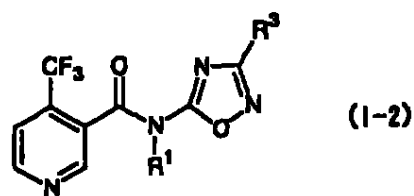
	1-48	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H
	1-49	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	Me
	1-50	CH_2OEt	H	H
	1-51	CH_2OEt	H	Me
5	1-52	CH_2CN	H	H
	1-53	CH_2CN	H	Me
	1-54	CH_2SMe	H	H
	1-55	CH_2SMe	H	Me
	1-56	H	H	$\text{CH}(\text{OEt})_2$
	1-57	Ac	H	Me
10	1-58	H	H	$\text{CH}=\text{N}-\text{OMe}$
	1-59	H	H	CO_2Et
	1-60	$\text{CO}(4-\text{CF}_3-\text{Pi}-3-\text{il})$	H	H
	1-61	CH_2OEt	l	H
	1-62	H	Me	H
	1-63	H	Me	Me
15	1-64	H	Et	H
	1-65	H	Pr	H
	1-66	H	iPr	H
	1-67	H	cPr	H
	1-68	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H
	1-69	H	Bu	H
20	1-70	H	iBu	H
	1-71	H	cBu	H
	1-72	H	cPent	H
	1-73	H	Hex	H
	1-74	$\text{CO}(4-\text{CF}_3-\text{Pi}-3-\text{il})$	Hex	H



	1-75	H	CH ₂ Ph	H
	1-76	H	CH ₂ CH ₂ Ph	H
	1-77	H	OMe	H
	1-78	H	OMe	CH ₂ OMe
5	1-79	H	SMe	H
	1-80	CO (4-CF ₃ -Pi-3-il)	SMe	H
	1-81	H	OPh	H
	1-82	CO (4-CF ₃ -Pi-3-il)	OPh	H
	1-83	H	Ph	H
	1-84	H	4-Me-Ph	H
10	1-85	H	4-OMe-Ph	H
	1-86	H	4-Cl-Ph	H
	1-87	H	4-CF ₃ -Ph	H
	1-88	H	4-OCF ₃ -Ph	H
	1-89	H	3-Pi	H
	1-90	H	Cl	CH=N-OMe
15	1-91	H	Ph	Me
	1-92	H	cHex-1-en-1-ilo	H
	1-93	H	CH ₂ OMe	H
	1-94	H	1-Piza	H
	1-95	H	cHex	H

324

CUADRO 2

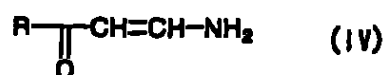


5			
	Compuesto No.	R ¹	R ²
	2-1	H	H
	2-2	H	Me
	2-3	H	Et
10	2-4	H	Pr
	2-5	H	iPr
	2-6	H	cPr
	2-7	H	Bu
	2-8	H	Pent
	2-9	H	Hex
15	2-10	H	Ph
	2-11	H	4-Me-Ph
	2-12	H	4-Cl-Ph
	2-13	H	4-OMe-Ph
	2-14	H	4-CN-Ph
	2-15	H	4-CF ₃ -Ph

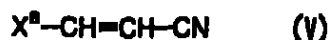
20 Entre los compuestos ilustrativos anteriores, se prefieren los de los compuestos Nos.: 1-1, 1-2, 1-3, 1-5, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 1-25, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-47, 1-49, 1-51, 1-53, 1-55, 1-56, 1-57, 1-58, 1-59, 1-60, 1-61, 1-62, 1-63, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-

69, 1-70, 1-71, 1-72, 1-73, 1-74, 1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-83, 1-84, 1-85, 1-86, 1-87, 1-88, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-95 y 2-2, muy preferiblemente los de los compuestos Nos.: 1-1, 1-2, 1-20, 1-21, 1-37, 1-38, 1-39, 1-40, 1-41, 1-42, 1-43, 1-53, 1-57, 1-60, 1-61, 1-62, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-69, 1-70, 1-71, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-86, 1-89, 1-90, 1-92, 1-93, 1-94 y 2-2, muy preferiblemente aún los de los compuestos Nos.: 1-1, 1-2, 1-20, 1-21, 1-38, 1-39, 1-40, 1-42, 1-62, 1-64, 1-65, 1-67, 1-77, 1-93 y 1-94, y en particular preferiblemente los de los compuestos Nos: 1-1, 1-2, 1-20, 1-40, 1-62, 1-64 y 1-77.

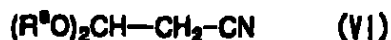
Además, la presente invención provee un método para producir un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV):



[en donde R representa el mismo significado que se dio antes] con un compuesto de acrilonitrilo representado por la fórmula general (V):

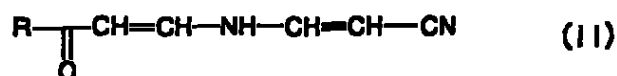


[en donde X^a representa un grupo residual] o un compuesto de propionitrilo representado por la fórmula general (VI):

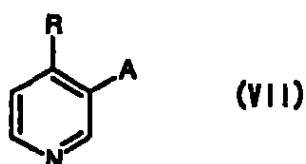


[en donde R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_8] para producir un compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (II):

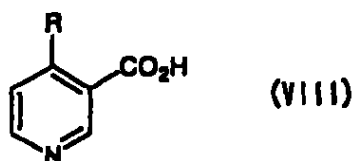
326



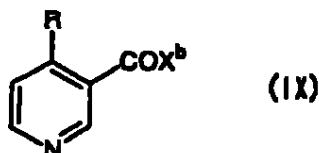
[en donde R representa el mismo significado que se definió antes] o una sal del mismo, añadiendo una base al compuesto de nitrilo o una sal del mismo para producir un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3, representado por la fórmula general (VII):



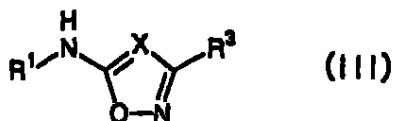
[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y A representa un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo], hidrolizando el compuesto de piridina 4-sustituida añadiendo al mismo un ácido o un álcali, según sea necesario, para producir un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general (VIII):



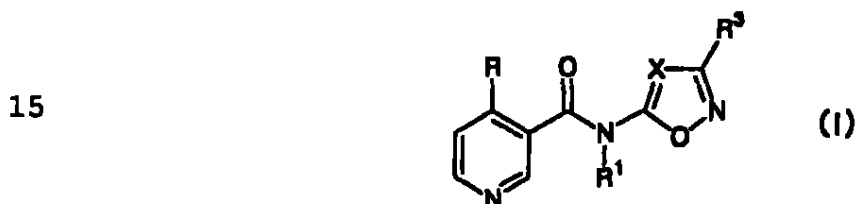
[en donde R representa el mismo significado que se definió antes], haciendo reaccionar un agente halogenante con el compuesto de ácido carboxílico para producir un compuesto de halogenuro ácido representado por la fórmula general (IX):

[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y X^b representa un átomo de cloro o un átomo de bromo], y haciendo reaccionar un compuesto de amino representado por la fórmula general (III):



[en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados que se definieron antes] con el compuesto de halogenuro ácido, seguido posteriormente por alquilación, alquenilación o acilación, si es necesario, para producir un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (I) anterior:



[en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados que se definieron antes], o una sal de los mismos. La presente invención también provee un compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (VII):



[en donde R representa el mismo significado que se definió antes] o una sal



del mismo, que es un intermediario para la producción del compuesto (I).

En la presente invención, el "grupo residual" no está en particular limitado mientras sea un grupo funcional que tiene una capacidad residual.

El grupo puede incluir, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo fenoxi o un grupo ciano, es preferiblemente un átomo de cloro, un grupo metoxi o etoxi, y muy preferiblemente un grupo metoxi.

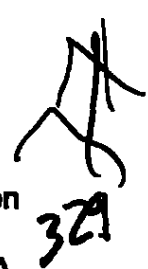
En la presente invención, R^a es preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, muy preferiblemente un grupo metilo o etilo y muy preferiblemente aún un grupo metilo.

El compuesto (II) de la presente invención puede formar, por ejemplo, sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio.

Los solvatos (preferiblemente hidratos) del compuesto (II) de la presente invención también se incluyen en la presente invención.

En la presente invención, un isómero óptico puede estar presente en cada uno del compuesto (II), compuesto (IV), compuesto (V), compuesto (VI), compuesto (VII), compuesto (VIII) y compuesto (IX). Los compuestos de la presente invención cada uno incluye un tipo de sustancia ópticamente activa y una mezcla de varios tipos de sustancias ópticamente activas a una relación arbitraria.

En el método de producción de la presente invención, el compuesto (IV) que se ha de usar es uno comercialmente disponible o puede



ser producido por un método conocido (por ejemplo, un método descrito en Tetrahedron Letters, 1989, 30, 6173-6176, solicitud de patente de E.U.A. 2198260, Arch. Pharm., 1984, 317, 156-162 o Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim., 1955, 179).

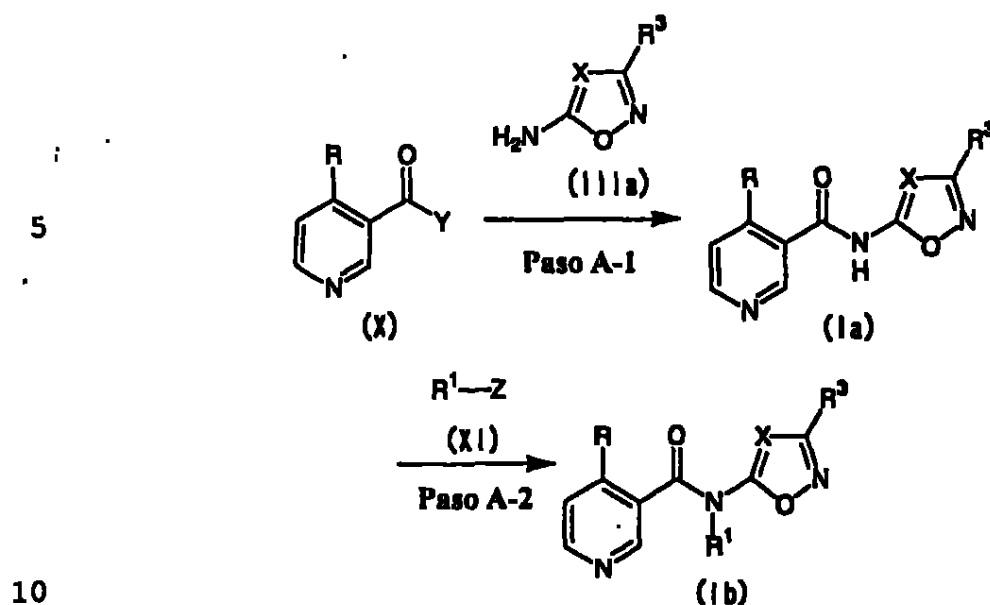
5 En el método de producción de la presente invención, el compuesto (V) que se ha de usar es uno comercialmente disponible o puede ser producido por un método conocido (por ejemplo, cuando X es un grupo alcoxi, se usa un método descrito en J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 2660 o Kogyo Kagaku Zasshi, 1970, 73, 1013; y cuando X es un átomo de cloro, se
10 usa un método descrito en J. Org. Chem., 1964, 29, 1800-1808, J. Org. Chem., 1970, 35, 2133 o Collect. Czech. Chem. Commun., 1983, 48, 89-95).

 En el método de producción de la presente invención, el compuesto (VI) que se ha de usar es uno comercialmente disponible o puede ser producido por un método conocido (por ejemplo, cuando R¹ es un grupo
15 butoxi, se usa un método descrito en J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977, 333).

 El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la presente invención puede ser producido por los pasos A a C descritos a continuación.

330

(Paso A)



En la fórmula, R, R¹, X y R³ representa los mismos significados que se definieron antes, Y representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de cloro), y

15 Z representa a grupo residual (preferiblemente un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo; un grupo trihalogenometiloxi tal como triclorometiloxi; un grupo alcansulfoniloxi inferior tal como metansulfoniloxi y etanesulfoniloxi; un grupo halogenoalcansulfoniloxi inferior tal como trifluorometansulfoniloxi y pentafluoroetansulfoniloxi, o un grupo arilsulfoniloxi tal como bencensulfoniloxi, *p*-toluensulfoniloxi y *p*-nitrobencanesulfoniloxi).

20

Paso A-1

El paso A-1 es un paso de hacer reaccionar un ácido 4-(halogenoalquil)piridino-3-carboxílico y representado por la fórmula general (X)

331

o un halogenuro ácido del mismo con un compuesto de amina representado por la fórmula general (IIIa) o una sal del mismo para producir el compuesto (Ia) de la presente invención.

Cuando Y en compuesto (X) es un grupo hidroxilo, este es un paso de hacer reaccionar el compuesto (IIIa) con el compuesto (X) en un solvente inactivo en presencia de una base y un agente condensador para producir el compuesto (Ia).

En este paso, la base usada no se limita en particular siempre que sea una base que generalmente presenta un pH 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butoxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u organometálicos tales como metilitio, butilitio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio, es preferiblemente carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino o bases orgánicas, y muy preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio, piridina o trietilamina.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles, preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles basados en 1 mol del compuesto

(X).

El agente de condensación usado no se limita en particular siempre que sea un reactivo que tenga una capacidad condensante. El agente puede incluir, por ejemplo, cloroformiato de alquilo C₁-C₄ tal como cloroformiato de metilo y cloroformiato de etilo, sales de piridinio tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; y carbodiimidas tales como dicitclohexilcarbodiimida, es preferiblemente sales de piridinio, y muy preferiblemente yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio.

La cantidad del agente de condensación usado es generalmente de 1.0 a 5.0 moles, preferiblemente de 1.0 a 2.0 moles basados en 1 mol de compuesto (X).

El solvente usado no se limita en particular mientras no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente éteres, hidrocarburos halogenados, ésteres, hidrocarburos alifáticos o hidrocarburos aromáticos, y

~~3.33~~

muy preferiblemente tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetato de etilo o tolueno.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (X).

5 La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción y similar; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(ii) Cuando Y en el compuesto (X) es un átomo de halógeno, este paso es un paso de hacer reaccionar el compuesto (IIIa) con el compuesto (X) en un solvente inactivo en presencia de una base para producir el compuesto (Ia).

La base usada no se limita en particular siempre que sea una base que presenta generalmente un pH 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal

334

tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio bromuro y diisopropilamida de litio; es preferiblemente carbonatos de metal 5 alcalino, bicarbonatos de metal alcalino o bases orgánicas; y muy preferiblemente carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, piridina o trietilamina.

El solvente usado no se limita en particular siempre que no 10 inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2- 15 pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente éteres, 20 hidrocarburos halogenados, ésteres, hidrocarburos alifáticos o hidrocarburos aromáticos, y muy preferiblemente tetrahidrofurano, acetato de etilo o tolueno. Además, en este paso, se puede llevar a cabo una reacción de dos pasos usando el solvente no acuoso y agua.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros, preferiblemente de 1.0 a 10 litros basada en 1 mol del compuesto (IIIa).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción y preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, la temperatura de reacción y similar; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

El compuesto (X) usado en este paso es un ácido carboxílico comercialmente disponible o puede ser producido por un método para convertir el ácido carboxílico a un halogenuro ácido por un método convencional o un método descrito más adelante.

El compuesto de amina (IIIa) usado en este paso es un producto comercialmente disponible o se puede preparar por un método conocido. Por ejemplo, un derivado de 5-aminoisoxazol se puede preparar de acuerdo con un método conocido, por ejemplo, un método descrito en Bull. Chem. Soc. Jpn. 41:267 (1968), Chem. Pharm. Bull. 14:1277-1286 (1966), Heterocycles 32:1153-1158 (1991), J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1079-1083 (1984), o J. Heterocycl. Chem. 23:1535-1538 (1986). Un derivado de 4-amino-[1,2,4]oxadizol se puede preparar de acuerdo con un método conocido, por

ejemplo, un método descrito en J. Org. Chem. 28:1816-1821 (1963), J. Prakt. Chem. 313:1065-1069 (1971), patente de E.U.A. 3,917,632 o J. Takeda Res. Lab. 30:475-492 (1971).

336

5

Paso A-2

El paso A-2 es un paso de hacer reaccionar el compuesto (Ia) producido por A-1 con un compuesto representado por la fórmula general (XI) en un solvente inactivo en presencia de una base para producir el compuesto (Ib) de la presente invención.

10

La cantidad de compuesto (XI) usado en este paso es generalmente de 1.0 a 20.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 10.0 moles, basada en 1 moles del compuesto (Ia).

15

La base usada en este paso no se limita en particular siempre que sea una base que generalmente presente pH 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio y hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruro de metal
20 tales como hidruro de sodio y hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; o bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; es preferiblemente carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino,



hidruro de metal alcalino o bases orgánicas; y muy preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o hidruro de sodio.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 20.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 10.0 moles basada en 1 mol del compuesto (Ia).

El solvente usado no se limita en particular mientras no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente éteres, hidrocarburos halogenados, ésteres, hidrocarburos alifáticos o hidrocarburos aromáticos, y muy preferiblemente tetrahidrofurano, acetato de etilo o tolueno. Además, en este paso, se puede llevar a cabo una reacción de dos pasos usando el solvente no acuoso y agua.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros basada en 1 mol del compuesto (Ia).

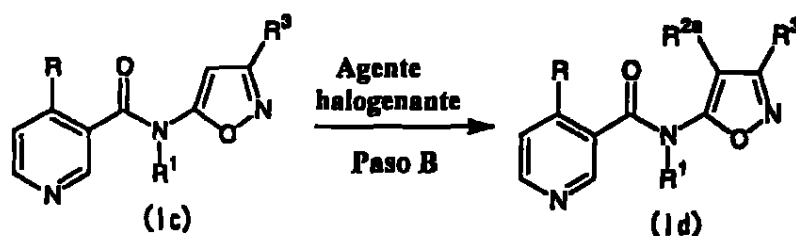
338

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción y preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso B)

10



En la fórmula, R, R^1 y R^3 representa los mismos significados que se definieron antes, y R^{2a} representa un átomo de halógeno.

El paso B es un paso de hacer reaccionar un derivado de 5-isoxazolil-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (Ic) en un caso en donde entre el compuesto (I), X es un grupo CH, con un agente halogenante en un solvente inactivo para producir un derivado de 5-(4-halogenoisoxazolil)-4-(halogenoalquil)nicotinamida (Id).

El agente halogenante usado en este paso no se limita en particular siempre que sea un compuesto usado en una reacción halogenante

A339

usual. El agente halogenante puede incluir, por ejemplo, halógenos moleculares tales como cloro, bromo y yodo; cloruros de sulfonilo tales como cloruro de sulfurilo; agentes halogenantes que tiene un átomo de halógeno en un átomo de nitrógeno, tal como *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, ácido triclorocianúrico y 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina; o forma oxidada de átomos de cloro, tal como clorito de sodio, hipoclorito de sodio o hipoclorito de *ter*-butilo, y es preferiblemente cloro, bromo, hipoclorito sodio, cloruro de sulfurilo o *N*-clorosuccinimida.

La cantidad del agente halogenante usado en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles, preferiblemente de 1.0 de 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (Ic).

El solvente usado no se limita en particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos del mismo, es preferiblemente ésteres o hidrocarburos halogenados, y muy preferiblemente dicloroetano o acetato de

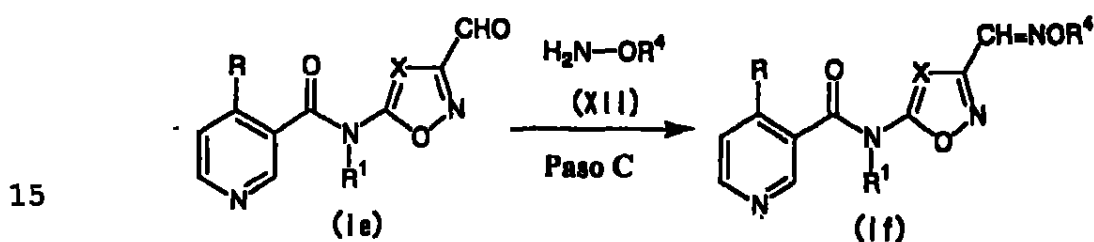
etilo.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (Ic).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción y similar; sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso C)



En la fórmula, R, R¹, X y R⁴ representa los mismos significados que se definieron antes.

El paso C es un paso de hacer reaccionar un derivado de 5-isoxazolil-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (Ie) en un caso en donde entre el compuesto (I), R³ es un grupo formilo, con un compuesto de hidroxilamina representado por la fórmula (XII), un hidrato o

20



sal del mismo para producir un compuesto de oxima representado por la fórmula general (If) de la presente invención.

La cantidad de compuesto (XII) usado en este paso es generalmente de 1.0 a 20.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 10.0 moles, basada en el compuesto (Ie).

Este paso se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un solvente.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y etilenglicol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; esters tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; piridinas tales como piridina y picolina; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; agua; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente alcoholes o éteres y muy preferiblemente metanol o etanol.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 0.1 a 20.0 litros y preferiblemente de 1 a 10.0 litros, basada en 1 mol de compuesto (Ie).

Este paso se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un

342

ácido.

El ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido que generalmente presente pH 6 o menos. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico y ácido bencensulfónico; y un aducto ácido de aminas tal como *p*-toluensulfonato de piridina, y es preferiblemente ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos.

10 La cantidad del ácido usado es generalmente de 0.01 a 100 moles y preferiblemente de 0.01 a 30 moles, basada en 1 mol de compuesto (Ie).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -10°C a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción y preferiblemente de 15 temperatura ambiente a la temperatura de reflujo en el sistema de reacción.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto de partida y el reactivo; sin embargo, es generalmente de 30 minutos a 48 horas y preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

20 Después de completarse el paso de reacción, los compuestos deseados de cada paso se pueden obtener a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto se obtiene neutralizando apropiadamente la mezcla de reacción, o removiendo

J343

materiales insolubles por filtración en el caso en el que estén presentes materiales insolubles, añadiendo un solvente orgánico inmiscible con agua a la mezcla de reacción, lavando con agua, y después destilando el solvente.

El compuesto deseado obtenido puede, si es necesario, ser purificado por un método convencional, tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía. Además, los compuestos deseados de cada paso se pueden usar en la siguiente reacción sin purificación.

Cuando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida derivative de la presente invención se usa como un componente ácido de una sal, la sal se puede producir, por ejemplo, mezclando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida y una base en presencia o ausencia de un solvente y después removiendo el solvente.

La base usada no se limita particularmente siempre que sea una base que generalmente presente un pH de 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; sales de metal alcalino de ácidos orgánicos, tales como acetato de sodio, acetato de potasio, formiato de sodio y formiato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; metal alcalino tal como sodio y potasio; aminas terciarias alifáticas tales como trietilamina, tributilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias alicíclicas tales como 1,4-diazobicio-

N
344

[2,2,2]-octano (DABCO) y 1,8-diazobicyclo-[5,4,0] undec-7-eno (DBU); piridinas tales como piridina, colidina y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina; amidas de metales tales como amida de litio y amida de sodio; u organometálicos tales como butil-litio, *s*-butil-litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y 5 bis(trimetilsilil)amida de litio.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol y *t*-butanol; cetonas tales como acetona y metilisobutilcetona; nitrilos 10 tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; o solventes mixtos de los mismos.

15 Cuando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida de la presente invención se usa como un componente básico de una sal, la sal se puede producir, por ejemplo, mezclando el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida y un ácido en presencia o ausencia de un solvente y después removiendo el solvente.

20 El ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido que generalmente presenta un pH de 6 o menos. El ácido puede incluir, por ejemplo, minerales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o ácidos

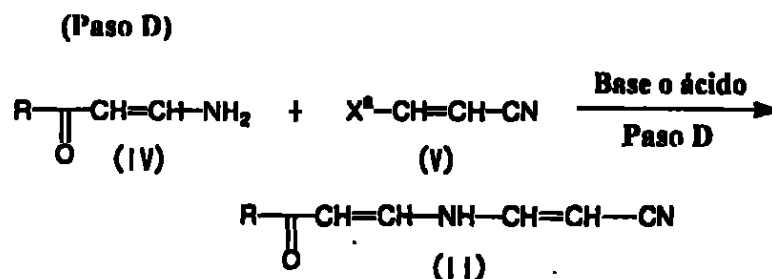
345

orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido toluensulfónico, ácido oxálico y ácido benzoico.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol y *t*-butanol; cetonas tales como acetona y metilisobutilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; o solventes mixtos de los mismos.

Además, el compuesto (X) como el material de partida en el paso A anteriormente descrito puede ser producido por los pasos D a H que se describen a continuación.

15



20

En la fórmula, R y X^a representan el mismo significado que se definió antes.

Este es un paso de hacer reaccionar el compuesto (V) con el compuesto (IV) en presencia de una base o un ácido en un solvente inactivo o

346

bajo una condición libre de solvente para producir el compuesto (II).

La cantidad de compuesto (V) usada en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5 moles, basado en 1 mol de compuesto (IV).

5 En el caso de usar una base en este paso, la base usada no se limita particularmente siempre que sea una base que generalmente presente un pH de 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; 10 carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; metales alcalinos tales como sodio y potasio; hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; 15 bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilaniлина y piridina; u organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio; es preferiblemente hidróxidos de metal alcalino; hidruros o alcóxidos de metal y muy preferiblemente hidruro de sodio o metóxido de sodio.

20 La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

En el caso de usar un ácido en este paso, el ácido usado no se

4
347

limita particularmente siempre que sea un ácido generalmente usado en una reacción química orgánica. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y trifluoroácido acético; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico; sales de amina tales como sal de *p*-toluensulfonato de piridinio; ácidos fosfóricos tales como ácido fosfórico y ácido polifosfórico; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y eterato de trifluoruro de boro, y es preferiblemente ácidos minerales o ácidos sulfónicos.

La cantidad del ácido usado es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

En el caso de usar un solvente en este paso, el solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y *t*-butanol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de

348

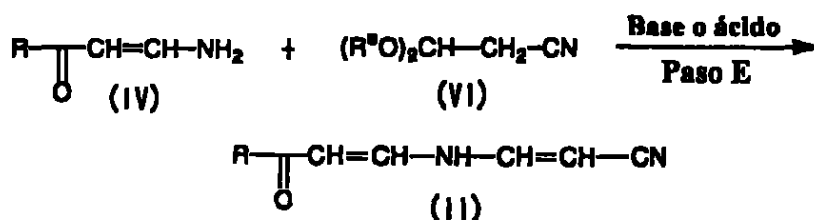
etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas y muy preferiblemente dimetoxietano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (IV).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso E)



En la fórmula, R y R^a representan el mismo significado que se definió antes.

Este paso es un paso de hacer reaccionar el compuesto (VI) con

SH
349

el compuesto (IV) en presencia de una base o un ácido en un solvente inactivo o bajo una condición libre de solvente para producir compuesto (II).

La cantidad de compuesto (VI) usada en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

En el caso de usar una base en este paso, la base usada no se limita particularmente siempre que sea la base que generalmente presente un pH de 8 o más. La base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-dimetilanilina y piridina; o organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio, es preferiblemente hidróxidos de metal alcalino, hidruro de metales o alcóxidos y muy preferiblemente hidruro de sodio o metóxido de sodio.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (IV).

En el caso de usar un ácido en este paso, el ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido generalmente usado en

350
Z

química orgánica. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido trifluorometansulfónico; sales de amina tales como sal de *p*-toluensulfonato de piridina; fosfatos tales como ácido fosfórico y ácido poliáfosfórico; y ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y eterato de trifluoruro de boro, y es preferiblemente ácidos minerales o ácidos sulfónicos.

En el caso de usar un solvente en este paso, el solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picoline; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas y muy preferiblemente dimetoxietano, tolueno o *N,N*-dimetilformamida.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20

351

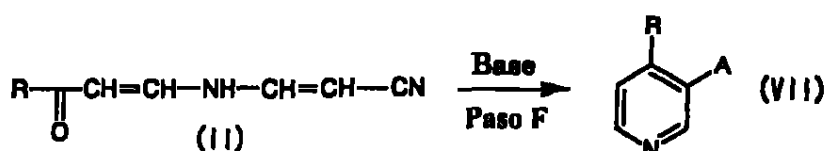
litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (IV).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C .

5 El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

(Paso F)

10



En la fórmula, R y A representan el mismo significado que se definió antes.

15 Este es un paso de añadir una base to compuesto (II) en un solvente inactivo para producir compuesto (VII).

En este paso, la base usada no se limita particularmente siempre que sea una base que generalmente presente un pH de 8 o más. Una base puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metal

20

352

alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; bases orgánicas tales como trietilaminā, *N,N*-dimetilanilina y piridina; u
5 organometálicos tales como metil-litio, butil-litio, bromuro de metilmagnesio y diisopropilamida de litio, es preferiblemente hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidruros o alcóxidos de metales y muy preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o
10 metóxido de sodio.

La cantidad de la base usada es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basada en 1 mol de compuesto (II).

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El
15 solvente puede incluir, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y *t*-butanol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-
20 pirrolidona; suifóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; ésteres tales como acetato de etilo y propionato de etilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como

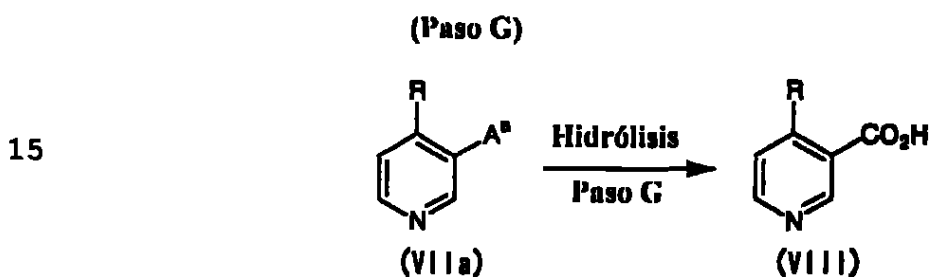
353

piridina y picolina; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos o amidas y muy preferiblemente metanol, etanol, tolueno o *N,N*-dimetilformamida.

La cantidad del solvente usado es generalmente de 1.0 a 20 litros y preferiblemente de 1.0 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (II).

La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.



En la fórmula R representa el mismo significado que se definió antes, y A^B representa un grupo ciano o un grupo carbamoilo.

20 Este es un paso de hidrolizar el compuesto (VIIa) en el cual entre el compuesto (VII), A es a grupo ciano o a grupo carbamoilo, añadiendo un ácido o álcali en un solvente para producir el compuesto (VIII), y se puede

llevar a cabo en una condición de hidrólisis usual.

En este paso, el ácido usado no se limita particularmente siempre que sea un ácido usado en hidrólisis usual. El ácido puede incluir, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

5 Es preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

La cantidad del ácido usado es generalmente de 1 equivalente hasta una cantidad excesivamente grande basado en el compuesto (VIIa).

En este paso, el álcali usado no se limita particularmente siempre que sea un álcali usado en hidrólisis usual. El álcali puede incluir, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Es preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

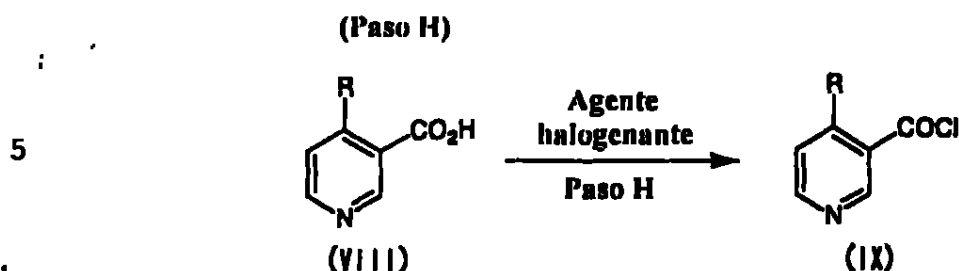
La cantidad del álcali usado es generalmente de 1 a 20 equivalentes basado en el compuesto (VIIa).

15 El solvente usado no se limita particularmente siempre que sea un solvente usado en hidrólisis usual. El solvente puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y *t*-butanol; éteres tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dietoximetano y dioxano; o solventes mixtos de los mismos. Es preferiblemente agua.

20 La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente, sin embargo, es generalmente de 0°C a la temperatura de reflujo.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de

partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es generalmente de 5 minutos a 48 horas.



En la fórmula, R representa el mismo significado que se definió antes.

10 Este paso es un método para hacer reaccionar el compuesto (VIII) en el cual entre el compuesto (VII), A es un grupo carboxílico, con un agente halogenante en un solvente inactivo para producir compuesto (IX).

El agente halogenante usada en este paso no se limita particularmente siempre que sea un agente generalmente en halogenación deshidratante. El agente halogenante puede incluir, por ejemplo, halogenuros de azufre tales como cloruro de tionilo y cloruro de sulfurilo; halogenuros de fósforo tales como pentacloruro de fósforo; o halogenuros orgánicos tales como fosgeno, difosgeno, trifosgeno y cloruro de oxalilo. Es preferiblemente halogenuros de azufre o halogenuros orgánicos y muy

15

20 preferiblemente cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo.

El solvente usado no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado. El solvente puede incluir, por ejemplo, éteres tales como éter dimetilico, éter *t*-

✓ 6356

butilmetílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y clorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y dicloroetano; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y heptano; piridinas tales como piridina y picolina; o solventes mixtos de los mismos, es preferiblemente éteres, hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados y muy preferiblemente tolueno, xileno y dicloroetano.

10 La cantidad del agente halogenante usado en este paso es generalmente de 1.0 a 10.0 moles y preferiblemente de 1.0 a 5.0 moles, basado en 1 mol de compuesto (VIII).

La cantidad del solvente usado es generalmente de 0.1 a 20.0 litros y preferiblemente de 0.5 a 10 litros, basada en 1 mol de compuesto (VIII).

15 La temperatura de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo y el solvente; sin embargo, es generalmente de -40°C a 150°C y preferiblemente de 0°C a la temperatura de reflujo del solvente.

El tiempo de reacción varía dependiendo del compuesto de partida, el reactivo, el solvente y la temperatura de reacción, sin embargo, es
20 generalmente de 6 minutos a 48 horas y preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

Después de completarse cada uno de los pasos de reacción

4/359

anteriores, los compuestos deseados de cada paso se pueden obtener a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, los compuestos se obtienen neutralizando apropiadamente la mezcla de reacción, o removiendo materiales insolubles por filtración en el caso en el que estén presentes materiales insolubles, añadiendo un solvente orgánico inmiscible con agua a la mezcla de reacción, lavando con agua, y después destilando el solvente. El compuesto deseado obtenido puede, si es necesario, ser purificado adicionalmente por un método convencional, tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía. Además, los compuestos deseados de cada paso se pueden usar en la siguiente reacción sin purificación.

Cuando compuesto de la presente invención se usa como un componente activo de plaguicidas, puede ser útil como tal. Sin embargo, se puede formular en varias formulaciones tales como un concentrado emulsionable, una suspensión, un polvo, un gránulo, una tableta, un polvo humectable, un polvo soluble en agua, una formulación líquida, un concentrado fluible, un gránulo dispersable en agua, un aerosol, una pasta, una formulación basada en aceite y una emulsión concentrada en agua en combinación con vehículos, agentes tensioactivos y otros adyuvantes que se usan comúnmente para formulación como adyuvantes agrícolas. Generalmente se mezclan en proporciones tales que el componente activo sea de 0.1 a 9.0 partes en masa y el adyuvante agrícola sea de 10 a 99.9 partes en masa.

JP
358

El vehículo usado para la formulación anterior se puede clasificar en un vehículo sólido y un vehículo líquido. El vehículo sólido puede incluir, por ejemplo, polvos de origen animal y vegetal tales como almidón, carbón activado, polvo de soya, harina de trigo, harina de, harina de pescado y polvo de leche; y polvos minerales tales como talco, caolina, bentonita, carbonato de calcio, zeolita, tierra diatomácea, carbón blanco, arcilla y alúmina. El vehículo líquido puede incluir, por ejemplo, agua; alcoholes tales como alcohol isopropílico y etilenglicol; cetonas tales como ciclohexano y metiletilcetona; éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano; hidrocarburos alifáticos tales como queroseno y aceite ligero; hidrocarburos aromáticos tales como xileno, trimetilbenceno, tetrametilbenceno, metilnaftaleno y solvente nafta; hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno; amidas ácidas tales como dimetilacetamida; ésteres tales como ésteres glicerínicos de ácidos grasos; nitrilos tales como acetonitrilo; y compuestos que contienen azufre tales como sulfóxido de dimetilo. El vehículo usado es preferiblemente un vehículo sólido o un vehículo líquido.

Los agentes tensioactivos usados pueden incluir, por ejemplo, sales de metal de ácidos alquilbencensulfónicos, sales de metal de ácidos dinaftilmetandisulfónicos, sales de alcohol sulfatos, alquilarilsulfonatos, ligninsulfonatos, éteres polioxietilenglicólicos, éteres polioxietilenaalquilarílicos o monoalquilatos de polioxietilensorbitán, y son preferiblemente sales de metal de ácidos alquilbencensulfónicos, ligninsulfonatos, éteres polioxietilenaalquilarílicos o monoalquilatos de polioxietilensorbitán.

359

Los otros adyuvantes pueden incluir, por ejemplo, agents adherentes y espesantes tales como carboxidimetilcelulosa, goma arábica, alginato de sodio, goma de xantano, goma guar, goma tragacanto y alcohol polivinílico; agentes antiespuma tales como jabón de metal; o mejoradores de propiedad física o agentes colorantes tales como ácidos grasos, alquilfosfatos, silicón y parafina, y son preferiblemente goma guar o goma de xantano.

Cuando se usan de manera práctica estas formulaciones, se pueden usar directamente o después se pueden diluir con un diluyente tal como agua a una concentración determinada. Varias formulaciones que contienen los compuestos de la presente invención, ya sea o no diluidas, se pueden usar por métodos convencionales, es decir, métodos de aplicación (tales como aspersión, nebulización, atomización, pulverización, aplicación de gránulos, aplicación sumergida y aplicación a almácigos), tratamiento del suelo (tal como mezclado o remojo), aplicación en la superficie (tal como pintado, aderezado y cobertura), inmersión o cebo con veneno. Además, los componentes activos anteriores se pueden incorporar en alimentos para ganado para evitar los insectos plaga después de que son evacuados en excrementos, especialmente, la infestación o el crecimiento de insectos plaga. De otra manera, también se pueden aplicar por un denominado método de aplicación en un volumen bajo a una concentración ultra-alta. En este método, el componente activo puede estar contenido hasta en 100%.

Los plaguicidas de la presente invención generalmente se aplican a una concentración de componente activo de 0.1 a 50000 ppm y

260
F

preferiblemente de 1 a 10000 ppm. Sin embargo, la concentración de componente activo se puede cambiar adecuadamente de acuerdo con el tipo de formulación, y el método, el propósito, la estación del sitio de aplicación, y el grado de infestación de la plaga. Por ejemplo, en el caso de una plaga acuática, la plaga también puede ser controlada cuando se aplica una formulación dentro del intervalo de concentración antes descrita al sitio infestado y por lo tanto, la concentración del componente activo en el agua puede estar por abajo del intervalo antes descrito. En el caso de tratamiento de mezcla en el suelo, la dosis de plaguicidas de la presente invención es, por ejemplo, de 0.1 a 5000 g y preferiblemente de 1 a 1000 g, por 10 áreas en términos del compuesto que sirve como el componente activo.

Sobra decir que los compuestos de la presente invención son suficientemente efectivos cuando se usan solos. Sin embargo, si es necesario, se pueden usar en combinación o en mezcla con fertilizantes u otros agroquímicos tales como insecticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, agentes antivirales, atrayentes, herbicidas y reguladores de crecimiento de las plantas, y dicho uso combinado algunas veces puede producir efectos mejorados.

Otros agroquímicos que se pueden usar en mezcla con los compuestos de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, insecticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, agentes antivirales, atrayentes, herbicidas y reguladores de crecimiento de las plantas, y son preferiblemente insecticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas o herbicidas.

Los insecticidas usados pueden incluir, por ejemplo, compuestos organofosforados e insecticidas de carbamato, insecticidas de piretroides u otros insecticidas.

Los compuestos organofosforados y los insecticidas de carbamato pueden incluir, por ejemplo, fention, fenitrothion, diazinon, clorpirifos, 5 oxideprofos, vamidotion, fentoato (fentoat), dimetoato, formotion, malation, triclofon, tiometon, fosmet, diclorvos, acefato, EPBP, metil-paration, oxidimeton-metil, etion, dioxabenzofos, cianofos (cianofos), isoxation, piridafention, fosalone, metidation, sulprofos (sulprofos), clorfenvinfos, 10 tetraclorvinfos, dimetilvinfos, propahos, isofenfos, disulfoton, profenofos, piraclofos, monocrotofos, azinfos-metil, aldicarb, metomil, tiodicarb, carbofuran, carbosulfan, benfuracarb, furatiocarb, propoxur, fenobcarb, metolcarb, isoprocab, carbarilo (carbaril), pirimicarb, etiofencarb, diclofention, pirimifos-metilo, quinalfos, clorpirifos-metilo, protiofos, naled, EPN, XMC, bendiocarb, 15 oxamil, alanicarb o cloretoxifos.

Los insecticidas de piretroides pueden incluir, por ejemplo, permetrin, cupermetrin, deltametrin, fenvalerate, fenpropatrin, piretrina, aletrin, tetrametrin, resmetrin, dimetrin, propartrin, phenotrin, protrin, fluvalinato, ciflutrin, cihalotrin, flucitrinato, etofenprox, cicloprotrin, tralometrin, silafluofen, 20 teflutrin, bifentrin o acrinatrin.

Otros insecticidas pueden incluir, por ejemplo, diflubenzuron, chlorfluazuron, hexaflumuron, triflumuron, teflubenzuron, flufenoksuron, flucicloخورon, buprofezin, piriproxifen, lufenuron, ciromazina, metopreno,

endosulfan, diafenthiuron, imidacloprid, fipronil, fenoxicarb, cartap, tiociclam, bensultap, tebufenozido, clorfenapir, benzoato de emamectin, acetaprid, nitenpiram, pimetrozina, oleato de sodio, sulfato de nicotina, rotenona, metaldehído, aceite para máquina, aceite de semilla de colza y plaguicidas microbianos tales como BT o virus de insectos.

Los acaricidas usados pueden incluir, por ejemplo, clorobenzilato, fenisobromolato, dicofol, amitraz, propargit, benzomato, hexitiazox, óxido de fenbutatín, polinactín, quinometionato, clorfenson, tetradifon, avermectin, milbemectin, clofentezine, piridaben, fenpiroximato, tebufenpirad, pirimidifen, fenotiocarb, dienoclor, etoxazol o halfenprox.

Los nematicidas usados pueden incluir, por ejemplo, fenamifos, fostiazato, etoprofos, isotiocianato de metilo, 1,3-dicloropropeno o DCIP.

Los fungicidas usados pueden incluir, por ejemplo, tiofanato-metilo, benomil, carbendazol, tiabendazol, folpet, tiuram, ziram, zineb, maneb, mancozeb, polycarbamato, iprobenfos (IBP), edifenfos, fusarida, probenazol, isoprotiolano, clorotalonil, captan, polioxin, blastcidin-S, kasugamicina, estreptomycin, validamicina, triciclazol, piroquilon, óxido de fenadina, mepronil, flutolanil, pencicuron, iprodiona, himexazol, metalaxil, triflumizol, triforina, triadimefon, bitertanol, fenarimol, propiconazol, cimoxanil, procloraz, pefurazoato, hexaconazol, miclobutanil, diclomezina, tecloftalam, propineb, dítianon, fosetil, vinclozolin, procimidona, oxadixil, guazatina, propamocarb, fluazinam, ácido oxollnico, hidroxiisoxazol, imibenconazol o mepanipirim.

Los herbicidas usados pueden incluir, por ejemplo, diflufenican,

propanil, ácido dicloropicolínico, dicamba, picloram, 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DP, fluroxipir, MCPA, MCPP, triclopir, diclofop-metilo, fenoxaprop-etilo, fluazifop-butilo, haloxifop-metilo, quizalofop-etilo, norflurazon, clorprofam, desmedifam, fenmedipham, profam, alaclor, acetoclor, butaclor, metazaclor, metolaclor, pretilaclor, propaclor, orizalin, trifluralin, acifluorfen, bifenox, fluoroglicofen, fomesafen, halosafen, lactofen, oxifluorfen, clortoluron, diuron, fluometuron, isoproturon, linuron, metabenzthiazuron, aloxidim, cletodim, cicloxidim, setoxidim, tralcoxidim, imazetapir, imazametabenz, imazapir, imazaquin, bromoxinil, diclobenil, ioxinil, mefenacet, amidosulfuron, bensulfuron-metilo, chlorimuron-etilo, clorsulfuron, cinosulfuron, metsulfuron-metilo, nicosulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron-etilo, tifensulfuron-metilo, triasulfuron, tribenuron-metilo, butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, molinato, prosulfocarb, tiobencarb, tri-alato, atrazina, cianazina, simazina, simetrin, terbutrin, terbutilazina, hexazinona, metamitron, metribuzin, aminotriazol, benfuresato, bentazona, cinmetilin, clomazona, clopiralid, difenzoquat, ditiopir, etofumesate, fluorocloridona, glufosinato, glifosato, isoxaben, piridate, quinclorac, quinmerac, sulfosate o tridifano.

Los compuestos de la presente invención presentan excelentes actividades plaguicidas, por ejemplo, contra plagas de hemípteros, plagas de lepidópteros, plagas de coleópteros, plagas de dípteros, plagas de himenópteros, plagas de ortópteros, plagas de isópteros, plagas de tisanópteros, ácaros y plagas de nemátodos parásitos de plantas. Además, los compuestos de la presente invención presentan excelentes actividades



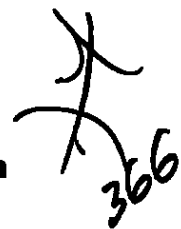
plaguicidas también contra otras plagas, animales desfavorables, plagas sanitarias y parásitos.

Las plagas de hemípteros pueden incluir, por ejemplo, chinches (*Heteroptera*) tales como la chinche del frijol (*Riptortus clavatus*), chinche apestosa verde sureña (*Nezara viridula*), chinches del género *Lygus* (*Lygus* sp.), chinches vellosas (*Blissus leucopterus*) y chinche de la pera (*Stephanitis nashi*); saltamontes (*Circulifer* sp.) tales como el saltamontes verde del arroz (*Nephotettix cincticeps*) y los saltamontes (*Empoasca* sp., *Erythroneura* sp., *Circulifer* sp.); saltarillas tales como la saltarilla café del arroz (*Nilaparvata lugens*), saltarilla de dorso blanco (*Sogatella furcifera*) y saltarilla café pequeña (*Laodelphax striatellus*); piojos saltadores de las plantas tales como los pálidos (*Psylla* sp.); moscas blancas tales como la mosca blanca de la batata (*Bemisia tabaci*) y la mosca blanca del invernadero (*Trialeurodes vaporariorum*); áfidos tales como el piojo de la hoja de la vid (*Viteus vitifolii*), áfido verde del durazno (*Myzus persicae*), áfido verde de la manzana (*Aphis pomi*), áfido de la cápsula del algodón (*Aphis gossypii*), *Aphis fabae*, *Liphis erysimi*, áfido de la papa-invernadero (*Aulacorthum solani*) y chinche verde (*Schizaphis graminum*); chinches o escamas de la harina tales como la chinche de la harina Comstock (*Pseudococcus comstocki*), escama roja de la cera (*Ceroplastes rubens*), escama de San José (*Comstockaspis perniciosa*) y escama de cabeza de flecha (*Unaspis yanonensis*) y *Rhodimius* sp.

Las plagas de lepidópteros pueden incluir, por ejemplo, tortricidas tales como el tórtrix oriental del té (*Homona magnanima*), tórtrix del



fruto de verano (*Adoxophyes orana*), tortricidos (*Sparganothis pillariana*),
 palomilla oriental de la fruta (*Grapholitha molesta*), barrenador de la vaina de
 la soya (*Leguminivora glycinivorella*), gusano de la manzana (*Laspeyresia*
pomonella), *Eucosma* sp. y *Lobesia botrana*; *Cochylidae* tal como el cóclido de
 5 la uva (*Eupoecillia ambiguella*); palomillas de gusano de bolsa *Bambalina* sp.;
 tinéidos tales como la palomilla europea del grano (*Nemapogon granellus*) y la
 palomilla de la ropa (*Tinea translucens*); palomillas lionetideas tales como
Lyonetia prunifoliella; minadores de las manchas de las hojas tales como el
 minador de la hoja del manzano (*Phyllonorycter rigoniella*); *Phyllocnistidae* tal
 10 como el minador de la hoja de los cítricos (*Phyllocnistis citrella*);
 iponoméutidos tales como la palomilla de dorso de diamante (*Plutella*
xylostella) y *Prays citri*; palomillas de alas transparentes tales como la
 palomilla de alas transparentes de la uva (*Paranthrene regalis*) y *Synanthedon*
 sp.; palomillad geléquidas tales como el gusano rosa de la cápsula del
 15 algodón (*Pectinophora gossypiella*), gusano del tubérculo de la papa
 (*Phthorimaea operculella*) y *Stomopteryx* sp.; *Carposinidae* tal como la
 palomilla del fruto del durazno (*Carposina niponensis*); palomillas de oruga
 babosa tal como la palomilla oriental (*Monema flavescens*); palomillas
 pirálidas tales como el barrenador asiático del arroz (*Chilo suppressalis*),
 20 enrollador de la hoja del arroz (*Cnaphalocrocis medinalis*), *Ostrinia nubilalis*,
 barrenador oriental del maíz (*Ostrinia furnacalis*), gusano de la col (*Hellula*
undalis), polilla grande de la cera (*Galleria mellonella*), *Elasmopalpus*
lignosellus y *Loxostege sticticalis*; gusanos blancos tales como el gusano



común de la col (*Pieris rapae*); palomillas geométridas tales como oruga medidora de la artemisa pegajosa (*Ascotis selenaria*); palomillas de las carpas tales como la palomilla de las carpas (*Malacosoma neustria*); palomillas esfinge tales como *Manduca sexta*; lagartas tales como la palomilla lagarta del té (*Euproctis pseudoconspersa*) y palomilla gitana (*Lymantria dispar*); palomillas tigre tales como el gusano medidor de otoño (*Hyphantria cunea*); y palomillas lechuza tales como el gusano de la yema del tabaco (*Heliothis virescens*), gusano de la cápsula (*Helicoverpa zea*), gusano soldado de la remolacha (*Spodoptera exigua*), gusano de la cápsula del algodón (*Helicoverpa armigera*), gusano cortador común (*Spodoptera litura*), gusano soldado de la col (*Mamestra brassicae*), gusano cortador negro (*Agrotis ipsilon*), gusano soldado del arroz (*Pseudaletia separata*) y oruga medidora de la col (*Trichoplusia ni*).

Las plagas de coleópteros pueden incluir, por ejemplo, abejorros tales como el abejorro cúpreo (*Anomala cuprea*), escarabajo japonés (*Popillia japonica*), escarabajo de la soya (*Anomala rufocuprea*) y *Eutheolarugiceps*; escarabajos de resorte tales como el gusano de alambre (*Agriotes sp.*) y *Conodeus sp.*; mariquitas tales como la mariquita de veintiocho puntos (*Epilachna vigintioctopunctata*) y el escarabajo mexicano del frijol (*Epilachna varivestis*); escarabajos de la oscuridad tales como el escarabajo rojo de la harina (*Tribolium castaneum*); escarabajos de cuerno largo tales como el escarabajo de cuerno largo con puntos blancos (*Anoplophora malasiaca*) y el comején del pino (*Monochamus alternatus*); escarabajos de las semillas tales

como el picudo del frijol (*Acanthoscelides obtectus*) y el picudo del frijol adzuki (*Callosobruchus chinensis*); escarabajos de las hojas tales como el escarabajo de la papa de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata*), gusano de la raíz del maíz (*Diabrotica* sp.), escarabajo de la hoja del arroz (*Oulema oryzae*),
 5 escarabajo pulga de la remolacha (*Chaetocnema concinna*), *Phaedon cochlearias*, *Oulema melanopus* y *Dicladispa armigera*; *Apionidae* tal como *Apion godmani*; picudos tales como el picudo acuático del arroz (*Lissorhoptrus oryzophilus*) y el picudo de la cápsula del algodón (*Anthonomus grandis*); *Rhynchophoridae* tal como el picudo del maíz (*Sitophilus zeamais*);
 10 escarabajos de la corteza; escarabajos derméstidos; y escarabajos de las farmacias.

Las plagas de dípteros pueden incluir, por ejemplo, típula del arroz (*Tipula aino*), jhején del arroz (*Chironomus oryzae*), *Orseolia oryzae*, *Ceratitis capitata*, minadores de la hoja del arroz (*Hydrellia griseola*), drosófila
 15 del cerezo (*Drosophila suzukii*), mosca calcinada (*Oscinella frit*), gusano del tallo del arroz (*Clorops oryzae*), minador francés del frijol (*Ophiomyia phaseoli*), minador de hojas de leguminosas (*Liriomyza trifolii*), minador de espinacas (*Pegomya hyoscyami*), gusano de la semilla del maíz (*Delia platura*), mosca del sorgo (*Atherigona soccata*), mosca múscida (*Musca domestica*),
 20 *Gastrophilus* sp., moscas estomóxicas (*Stomoxys* sp.), *Aedes aegypti*, *Culex pipiens*, *Anopheles sinensis* y *Culex tritaeniorhynchus*.

Las plagas de himenópteros pueden incluir, por ejemplo, moscas de sierra del tallo (*Cephus* sp.); euritómidos (*Harmolita* sp.); moscas de sierra



de la col (*Athalia rosae* sp.), avispas (*Vespa mandarina* sp.) y hormigas fuego.

Las plagas de ortópteros pueden incluir, por ejemplo, la cucaracha alemana (*Blatella germanica*); cucaracha americana (*Periplaneta americana*); grillo topo africano (*Gryllotalpa africana*); langosta asiática
5 (*Locusta migratoria migratoriodes*); y *Melanoplus sanguinipes*.

Las plagas de isópteros pueden incluir, por ejemplo, termitas (*Reticulitermes speratus*), termita subterránea de Formosa (*Coptotermes formosanus*) y termitas (*Cryptotermes domesticus*).

Las plagas de tisanópteros pueden incluir, por ejemplo, trips
10 amarillos del té (*Scirtothrips dorsalis*); trips (*Thrips palmi*); trips de invernadero (*Heliothrips haemorrhoidalis*); trips occidentales de las flores (*Frankliniella occidentalis*) y trips acúleos del arroz (*Haplothrips aculeatus*).

Los ácaros pueden incluir, por ejemplo, el ácaro araña de dos puntos (*Tetranychus urticae*); ácaro araña de Kanzawa (*Tetranychus kanzawai*); ácaro rojo de los cítricos (*Panonychus citri*); ácaro rojo europeo
15 (*Panonychus ulmi*), ácaro araña amarillo (*Eotetranychus carpini*); ácaro de los cítricos de Texas (*Eotetranychus banksi*); ácaro de la roya de los cítricos (*Aculops pelekassi*); ácaro ancho (*Polyphagotarsonemus latus*); ácaros araña falsos (*Brevipalpus* sp.); ácaro de los bulbos (*Rhizoglyphus robini*) y ácaro del
20 moho (*Tyrophagus putrescentiae*).

Los nemátodos parásitos de las plantas pueden incluir, por ejemplo, el nematodo de nódulos de la raíz sureño (*Meloidogyne incognita*); nematodo de lesiones de la raíz (*Pratylenchus* sp.); nematodo de quistes de la

1369

soya (*Heterodera glycines*); nematodo de punta blanca del arroz (*Aphelenchoides besseyi*) y nematodo de la madera de pino (*Bursaphelenchus lignicolus*).

Otras plagas, animals desfavorables, plagas sanitarias, y
5 parásitos pueden incluir, por ejemplo, gasterópodos (*Gastropoda*) tales como caracoles del manzano (*Pomacea canaliculata*), babosas (*Incilaria sp.*) y caracol gigante africano (*Achatina fulica*); isópodos (*Isopoda*) tales como cochinilla de humedad (*Armadillidium sp.*), cochinilla y ciempiés; piojos de los libros tales como *Liposcelis sp.*; pescadito de plata tal como *Ctenolepisma sp.*;
10 pulgas tales como *Pulex sp.* y *Ctenocephalides sp.*; piojos de las aves tales como *Trichodectes sp.*; chinches de la cama tales como *Cimex sp.*; ácaros parásitos de animales tales como *Boophilus microplus* y *Haemaphysalis longicornis* y *Epidermoptidae*.

Además, los compuestos de la presente invención también son
15 efectivos contra plagas que presentan resistencia a compuestos organofosforados, compuestos de carbamato, compuestos piretroides sintéticos, compuestos de acilurea o plaguicidas convencionales.

MODALIDAD PREFERIDA DE LA INVENCION

20

Los compuestos de la presente invención se describen con detalle a continuación por referencia a los ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de formulación y ejemplos de prueba, sin embargo, la presente

invención no se limita a los mismos.

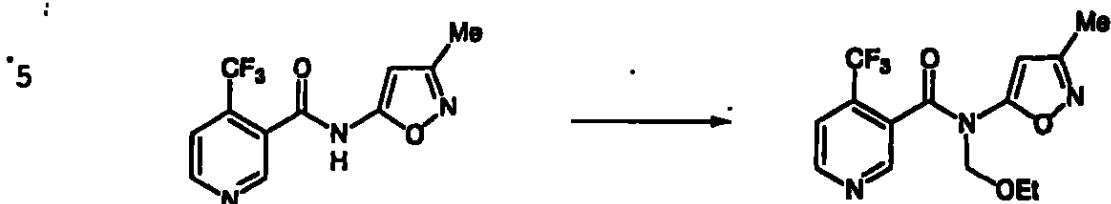
370

EJEMPLO 1**N-(3-Metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (compuesto No. 1-2.****Paso A-1)**

5-Amino-3-metilisoxazol (147 mg, 1.5 mmoles) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión en
10 aceite mineral, 72 mg, 1.8 mmoles) y subsecuentemente, se añadió cloruro de ácido 4-trifluorometilnicotínico (314 mg, 1.5 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vació en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de
15 magnesio anhidro. El solvente se removió por destilación bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: acetato de etilo/hexano=1/1) para obtener el compuesto del título (181 mg, rendimiento de 44%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.35 (1H, brd.s), 8.91 (1H, s), 8.88
20 (1H, d, J=5.1Hz), 7.66 (1H, d, J=5.1Hz), 6.41 (1H, s), 2.27 (3H, s).

Punto de fusión: 53-55°C.

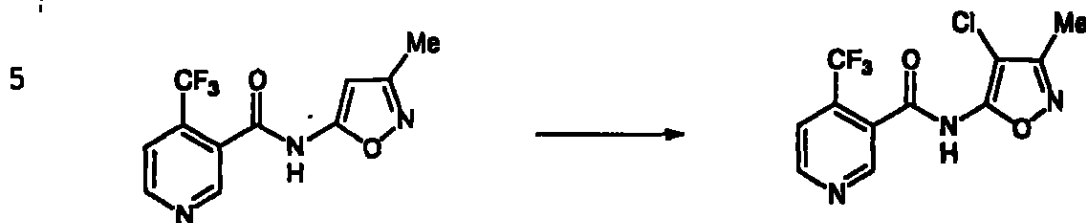
EJEMPLO 2**N-Etoximetil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-51, Paso A-2)**

N-(3-Metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-2, 107.1 mg, 0.39 mmoles) preparado de acuerdo con el ejemplo 1 se disolvió en dimetilformamida (2 ml). A esta solución, se añadió carbonato de potasio (81.4 mg, 0.59 mmoles) y bromoacetitrilo (30 μ l, 0.43 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=1/1) para obtener el compuesto del título (91.3 mg, rendimiento de 75%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.93 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.28 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.59 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.12 (3H, s), 1.11 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

Propiedad física: aceite.

Handwritten: 373

EJEMPLO 3**N-(4-Cloro-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto****No. 1-21, Paso B)**

A **N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-2, 101.7 mg, 0.37 mmoles) preparada de acuerdo con el
 10 ejemplo 1, se añadió tetracloruro de carbón (2 ml) y *N*-clorosuccinimida (64.6
 mg, 0.48mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. La
 mezcla de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. El
 extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y
 se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa
 15 delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=1/1) para obtener
 el compuesto del título (69.3 mg, rendimiento de 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
 8.41 (1H, brd.s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.29 (3H, s).

Punto de fusión: 153-156°C.

20 Además, los siguientes compuestos se prepararon de
 conformidad con cualquiera de los ejemplos 1 a 3.

Z
374**EJEMPLO 4****N-(5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-1)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.07 (1H, brd.s), 8.94 (1H, s), 8.91
5 (1H, d, J=5.1Hz), 8.19 (1H, d, J=1.8Hz), 7.56 (1H, d, J=5.1Hz), 6.56 (1H, d,
J=1.8Hz).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 5**N-(3-Etl-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-3)**

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.01 (1H, brd.s), 8.92 (1H, s), 8.90
(1H, d, J=5.1Hz), 7.68 (1H, d, J=5.1Hz), 6.45 (1H, s), 2.66 (2H, q, J=7.7Hz),
1.28 (3H, t, J=7.7Hz).

15 Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 6**N-(3-Isopropil-5-Isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.****1-5)**

20

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.31 (1H, brd. s), 8.91 (1H, s), 8.89
(1H, d, J=5.1Hz), 7.67 (1H, d, J=5.1Hz), 6.46 (1H, s), 3.01 (1H, m), 1.29 (6H, d,

7
375

$J=7.0\text{Hz}$).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 7

5 ***N*-(3-Formil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-16)**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.10 (1H, s), 8.98 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.97 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, s).

10 Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 8

***N*-(3-Hidroxiiminometil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-17)**

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.96 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.72 (1H, s).

Propiedad física: amorfo.

20

EJEMPLO 9

***N*-(3-Ciano-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-18)**

AD
316

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.91 (1H, s),
7.73 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, s).

Punto de fusión: 135-139°C.

5

EJEMPLO 10

***N*-(3-Metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto**

No. 1-19)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.90 (1H, brd.s), 8.93 (1H, s), 8.92 (1H,
d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 4.50 (2H, s), 3.42 (3H, s).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 11

15 ***N*-(4-Cloro-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-**

20)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
8.27 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

20 Propiedad física: aceite.

377

EJEMPLO 12**N-(4-Cloro-3-ciclopropil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-25)**

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (1H, brd.s), 8.90-8.84 (2H, m),
7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.94-1.80 (1H, m), 1.08-1.04 (4H, m).

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 13

10 **N-(4-Cloro-3-metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-37)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 3.42 (3H, s).

15 Punto de fusión: 69-72°C.

EJEMPLO 14**N-(4-Bromo-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-41)**

20

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.29 (3H, s).

378

Punto de fusión: 165-166°C.

EJEMPLO 15

N-(4-Yodo-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

No. 1-43)

5

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s).

Punto de fusión: 198-201°C.

10

EJEMPLO 16

N-Metil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

No. 1-47)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.92 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.85 (1H, s),
15 7.83 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.06 (1H, brd.s), 3.36 (3H, s), 2.12 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 17

N-Alil-N-(5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-48)

20

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s),
7.81 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.05 (1H, s), 5.95-5.80 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 4.44

7
379

(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 2.08 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 18

N-Alil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

5

No. 1-49)

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 8.78 (1H, s),
7.81 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.05 (1H, s), 5.95-5.80 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 4.44
(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 2.08 (3H, s).

10

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 19

N-Cianometil-N-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-53)

15

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.96 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.91 (1H, s),
7.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.24 (1H, s), 5.09 (2H, s), 2.11 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

20

EJEMPLO 20

N-(3-Metil-5-isoxazolil)-N-metilmetil-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-55)

380

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.63 (1H, s),
7.58 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.68 (1H, s), 5.05 (2H, s), 2.29 (3H, s), 2.16 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

5

EJEMPLO 21

***N*-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto
No. 2-2)**

10 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.70-9.10 (2H, brd.s), 7.72 (1H,
brd.s), 2.16 (3H, brd.s).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 22

15 ***N*-(4-Cloro-3-ciano-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida
(Compuesto No. 1-36)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.05-8.95 (2H, m), 7.71 (1H, d,
 $J=5.1\text{Hz}$).

20 Propiedad física: amorfo.

8/38

EJEMPLO 23**N-(4-Fluoro-3-ciano-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-38)**

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 11.98 (1H, s), 9.10-9.03 (3H, m),
7.95 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

Punto de fusión: 122-123°C.

EJEMPLO 24

10 **N-(4-Bromo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-40)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
8.26 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

15 Punto de fusión: 98-100°C.

EJEMPLO 25**N-(4-Yodo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-****42)**

20

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.99-8.96 (2H, m), 8.24 (1H, s), 7.91
(1H, brd.s), 7.69 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$).

9/382

Punto de fusión: 176-178°C.

EJEMPLO 26

N-(3-Dietoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

5

No. 1-56)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 9.80 (1H, brd.s), 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.1Hz), 7.68 (1H, d, J=5.1Hz), 6.64 (1H, s), 5.55 (1H, s), 3.80-3.55 (4H, m), 1.25 (6H, t, J=7.0Hz).

10

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 27

N-Acetil-*N*-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-57)

15

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.85 (1H, d, J=5.1Hz), 8.75 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=5.1Hz), 6.17 (1H, s), 2.35 (3H, s), 2.31 (3H, s).

Propiedad física: aceite.

20

EJEMPLO 28

N-(3-Metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-58)

4
383

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.84 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
7.94 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 4.02 (3H, s).

Punto de fusión: 140-144°C.

5

EJEMPLO 29

N-(3-Etoxicarbonil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-59)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$),
7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41 (3H, t,
 $J=7.3\text{Hz}$).

Propiedad física: amorfo.

15

EJEMPLO 30

5-[*N,N*-Bis(4-trifluorometilnicotinoil)]aminoisoxazol (Compuesto No. 1-60)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.30 (1H, s), 9.14 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$),
9.01 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.78 (1H, d,
20 $J=10.2\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=9.9\text{Hz}$).

Propiedad física: amorfo.

N
384**EJEMPLO 31****N-Etoximetil-N-(4-yodo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-61)**

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.79 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, s),
8.11 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 5.38 (2H, brd.s), 3.79 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

Punto de fusión: 114-116°C.

10

EJEMPLO 32**N-(4-Metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-****62)**

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 11.52 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.02 (1H, d,
 $J=5.1\text{Hz}$), 8.49 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.95 (3H, s).

Punto de fusión: 115-116°C.

EJEMPLO 33**N-(3,4-Dimetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.**

20

1-63) ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (1H, brd.s), 8.88-8.79 (2H, m),

385

7.63 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.17 (3H, s), 1.95 (3H, s).

Punto de fusión: 141-143°C.

EJEMPLO 34

5 ***N*-(4-Etil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-64)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
8.65 (1H, brd.s), 8.14 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.50 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$),
1.21 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$).

10 Punto de fusión: 136-137°C.

EJEMPLO 35

***N*-(4-Propil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-65)**

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.90 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),
8.11 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.51-2.31 (2H, m), 1.65-1.54 (2H, m), 0.96
(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

Punto de fusión: 120-123°C.

20

386

EJEMPLO 36

N-(4-Isopropil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-66)

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.87 (1H, s), 8.85 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.00-2.93 (1H, m), 1.21 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 37

10 **N-(4-Ciclopropil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-67)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.40 (1H, brd.s), 7.94 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 1.88-1.55 (1H, m), 1.05-15 0.80 (2H, m), 0.65-0.45 (2H, m).

Punto de fusión: 140-141°C.

EJEMPLO 38

N-(4-Alil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-68)

20

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.05-5.75 (1H, m), 5.20-5.00 (2H, m), 3.26

387

(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

Punto de fusión: 93-97°C.

EJEMPLO 39

5 ***N*-(4-Butil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-69)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.02 (1H, brd.s), 8.89 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.65-1.20 (4H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

Punto de fusión: 86-88°C.

EJEMPLO 40

15 ***N*-(4-Isobutil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-70)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.71 (1H, brd.s), 8.10 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.36 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.95-1.70 (1H, m), 0.93 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

20 Punto de fusión: 81-84°C.

EJEMPLO 41

N-(4-Ciclobutil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-71)

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9.10-8.60 (3H, m), 8.21 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.60-3.30 (1H, m), 2.45-1.60 (6H, m).

Punto de fusión: 132-135°C.

EJEMPLO 42

10 **N-(4-Ciclopentil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-72)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93 (1H, s), 8.92 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.39 (1H, brd.s), 8.16 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.10-2.80 (1H, m), 2.20-1.30 (8H, m).

Punto de fusión: 132-133°C.

EJEMPLO 43

20 **N-(4-Hexil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-73)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.89 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$),

8.12 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.45 (2H, brd.t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.70-1.15 (8H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

Punto de fusión: 38-40°C.

EJEMPLO 44

5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinil)]amino-4-hexilisoxazol (Compuesto No. 1-74)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 9.20-8.70 (4H, m), 7.95-7.50 (3H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.70-1.10 (8H, m), 1.00-0.70 (3H, m).

Punto de fusión: 71-74°C.

EJEMPLO 45

N-(4-Bencil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-75)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.77 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.56 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.40-7.05 (5H, m), 3.83 (2H, s).

Propiedad física: aceite.

390

EJEMPLO 46

N-(4-Feniletil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-76)

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.85 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.76 (1H, s), 8.64 (1H, brd.s), 7.94 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.35-7.05 (5H, m), 2.95-2.65 (4H, m).

Propiedad física: amorfo.

10

EJEMPLO 47

N-(4-Metoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-77)

15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.32 (1H, s), 9.04-9.00 (2H, m), 8.85 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.82 (3H, s).

Punto de fusión: 123-125°C.

EJEMPLO 48

20 **N-(4-Metoxi-3-metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-78)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.96-8.94 (2H, m), 7.84 (1H, brd.s),

7.67 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.50 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.41 (3H, s).

Punto de fusión: 144-146°C.

EJEMPLO 49

5 **N-(4-Metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-79)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.97-8.94 (2H, m), 8.25 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.32 (3H, s).

10 Punto de fusión: 127-129°C.

EJEMPLO 50

5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinil)]amino-4-metil-5-isoxazol
(Compuesto No. 1-80)

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.89 (4H, m), 8.22 (1H, s), 7.65-7.62 (2H, m), 2.41 (3H, s).

Propiedad física: amorfo.

20

EJEMPLO 51

N-(4-Fenoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-81)

392

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (1H, d, J=5.5Hz), 8.71 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=5.5Hz), 7.37-7.26 (3H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 6.99 (1H, brd.s).

5 Propiedad física: aceite.

EJEMPLO 52

5-[N,N-Bis(4-trifluorometilnicotinoil)]amino-4-fenoxiisoxazol (Compuesto No. 1-82)

10

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.91-8.84 (4H, m), 8.10 (1H, s), 7.62-7.60 (2H, m), 7.39-7.31 (3H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 6.99-6.93 (2H, m).

Propiedad física: aceite.

15

EJEMPLO 53

N-(4-Fenil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-83)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.90-8.87 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, brd.s), 7.63 (1H, d, J=5.1Hz), 7.48-7.36 (5H, m).

Punto de fusión: 152-155°C.

X
393

EJEMPLO 54

N-[4-(4-Metilfenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-84)

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.90-8.88 (2H, m), 8.39 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.32-7.21 (4H, m), 2.37 (3H, s).

Punto de fusión: 155-157°C.

EJEMPLO 55

10 **N-[4-(4-Metoxifenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-85)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.90-8.89 (2H, m), 8.44 (1H, brd.s), 8.38 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.36-7.31 (2H, m), 6.99-6.93 (2H, m), 3.83 (3H, s).

Punto de fusión: 77-79°C.

EJEMPLO 56

20 **N-[4-(4-Clorofenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No. 1-86)**

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.63 (1H, brd.s),

2
394

8.42 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.42-7.26 (4H, m).

Punto de fusión: 166-168°C.

EJEMPLO 57

5 *N*-[4-(4-Trifluorometilfenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-87)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.95-8.92 (2H, m), 8.48 (1H, s), 7.71-7.65 (3H, m), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

10 Punto de fusión: 128-130°C.

EJEMPLO 58

N-[4-(4-Trifluorometoxifenil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-88)

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.27 (1H, brd.s), 7.66 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.46-7.42 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m).

Punto de fusión: 161-163°C.

20

EJEMPLO 59

N-[4-(3-Piridil)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto No.

1-89)

395

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.84 (2H, m), 8.57-8.56 (1H, brd.s), 8.43-8.39 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.62-7.60 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.36-7.31 (1H, m).

5 Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 60

***N*-(4-Cloro-3-metoxiiminometil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida**

(Compuesto No. 1-90)

10

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.94-8.88 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.05 (3H, s).

Propiedad física: amorfo.

15

EJEMPLO 61

***N*-(3-Metil-4-fenil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto**

No. 1-91)

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.87 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.78 (1H, brd.s), 8.04 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.48-7.30 (5H, m), 2.29 (3H, s).

20

Punto de fusión: 155-157°C.

EJEMPLO 62**N-[4-(Ciclohex-1-eno-1-il)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-92)**

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.92 (2H, brd m), 8.20 (2H, brd m),
7.65 (1H, d, J=4.6Hz), 5.97-5.94 (1H, m), 2.24-2.16 (4H, m), 1.76-1.62 (4H, m).

Punto de fusión: 161-163°C.

EJEMPLO 63

10 **N-(4-Metoximetil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto**

No. 1-93)

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.99-8.95 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.22
(1H, s), 7.68 (1H, d, J=4.9Hz), 4.44 (2H, s), 3.40 (3H, s).

15 Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 64**N-[4-(1H-Pirazol-1-il)-5-isoxazolil]-4-(trifluorometil)nicotinamida****(Compuesto No. 1-94)**

20

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 10.55 (1H, brd s), 9.06-8.06 (2H, m),
8.51 (1H, s), 7.74-7.65 (3H, m), 6.48-6.45 (1H, m).

397

Propiedad física: amorfo.

EJEMPLO 65

N-(4-Ciclohexil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida (Compuesto

No. 1-95)

5

^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm): 8.93-8.91 (2H, m), 8.22 (1H, brd.s), 8.17 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 2.66-2.52 (1H, m), 1.91-1.88 (4H, m), 1.43-1.22 (6H, m).

Punto de fusión: 125-127°C.

10

EJEMPLO 66

N-(4-Fluoro-3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida

(Compuesto No. 1-39)

15

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.90 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.30 (3H, s).

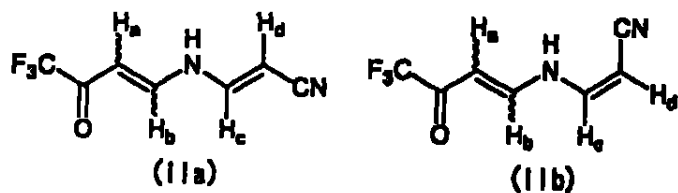
Punto de fusión: 122-124°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

20

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos

Ila y Iib, Paso D)



398 

Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 400 mg, 10 mmoles) se cargó y lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y después una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (1.4 g, 10 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (830 mg, 10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (50 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para obtener 993 mg (rendimiento de 52.3%) del compuesto del título (IIa) que tenía una polaridad baja y 457 mg (rendimiento de 24.0%) del compuesto del título (IIb) que tenía una polaridad alta.

Compuesto polar bajo (IIa, una mezcla de dos tipos de isómeros geométricos) ($R_f=0.38$; un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=2/1)

^1H -RMN espectro (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm)

Ha: 5.90 (0.65H, d, $J=13.2\text{Hz}$); 5.68 (0.35H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

Hb: 7.93 (0.65H, d, $J=13.2\text{Hz}$); 7.43 (0.35H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

Hc: 7.53 (0.65H, d, $J=13.9\text{Hz}$); 7.42 (0.35H, d, $J=13.9\text{Hz}$)

Hd: 5.44 (0.35H, d, $J=13.9\text{Hz}$); 5.00 (0.65H, d, $J=13.9\text{Hz}$)

EM (EI): M/Z : 190 (M^+), 162, 147, 133, 121.

Compuesto polar alto (Ib, una mezcla de dos tipos de isómeros
5 geométricos) ($R_f=0.16$; un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=2/1)

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm)

Ha: 6.11 (0.5H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 5.78 (0.5H, d, $J=7.7\text{Hz}$)

Hb: 7.94 (0.5H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 7.59 (0.5H, d, $J=7.7\text{Hz}$)

Hc: 7.32 (0.5H, d, $J=8.4\text{Hz}$); 7.24 (0.5H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

10 Hd: 4.95 (0.5H, d, $J=8.4\text{Hz}$); 4.75 (0.5H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

EM (EI): M/Z : 190 (M^+), 151, 129, 121.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos

15 Ila y Ib, Paso D)

Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 400 mg,
10 mmoles) se cargó y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se
añadió 1,2-dimetoxietano (20 ml) y después una solución preparada
20 disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (1.4 g, 10 mmoles) y 3-
metoxiacrilonitrilo (830 mg, 10 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se añadió
gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a
temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se vació en

400
70

agua (50 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida.

- 5 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para obtener 593 mg (rendimiento de 31.2%) del compuesto del título (IIa) que tenía una polaridad baja y 680 mg (rendimiento de 35.8%) del compuesto del título (IIb) que tenía una polaridad alta.

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenenitrilo (Compuestos IIa y IIb, Paso D)

- 15 Hidruro de sodio (dispersión al 60% en suspensión de aceite mineral, 4.00 g, 100 mmoles) se añadió y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y después una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (13.9 g, 100 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (8.30 g, 100 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida
- 20 (50 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (500 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, el precipitado se recogió por filtración

401 

y después se lavó con agua fría. El precipitado obtenido se secó bajo presión reducida para obtener 8.20 g (rendimiento de 43.1%) de una mezcla de los compuestos (IIa) y (IIb).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos IIa y IIb, Paso E)

Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 400 mg, 10 mmoles) se cargó y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió *N,N*-dimetilformamida (15 ml) y una solución preparada disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (1.4 g, 10 mmoles) y 3,3-dimetoxipropionitrilo (1.15 g, 10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (50 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánicas se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 1/1) para obtener 251 mg (rendimiento de 13.2%) del compuesto del título (IIa) que tenía una polaridad baja y 372 mg (rendimiento de 19.8%) del compuesto del título (IIb) que tenía una polaridad alta.

40205
F**EJEMPLO DE REFERENCIA 5****3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)**

A una solución de metóxido de sodio al 28% (580 mg, 3.0 mmoles), se añadió una solución preparada disolviendo 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una mezcla de IIa y IIb; 380 mg, 2.0 mmoles) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y después, la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener 195 mg (rendimiento de 56.5%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.11 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6**3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)**

A una solución de metóxido de sodio al 28% (290 mg, 1.5 mmoles), se añadió una solución preparada disolviendo 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un compuesto polar bajo IIa; 190 mg,

403

1.0 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y después, la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener 71.0 mg (rendimiento de 41.5%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

10 3-Clano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)

A una solución de metóxido de sodio al 28% (280 mg, 1.5 mmoles), se añadió una solución preparada disolviendo 3-[(4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un compuesto polar alto IIb; 190 mg, 1.0 mmoles) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se puso a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa delgada (un solvente de revelado: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener 81.0 mg (rendimiento de 47.2%) del compuesto del título.

404
77**EJEMPLO DE REFERENCIA 8****4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
mezcla de Ila y I Ib; 1.90g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml), y se
añadió hidróxido de sodio (600 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.25 g
(rendimiento de 65.6%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.89 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.82 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 7.85 (1H, brs), 7.81 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 9**4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un
compuesto polar bajo Ila; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml), y
se añadió hidróxido de sodio (600 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.25 g
(rendimiento de 65.6%) del compuesto del título.

405
M
F**EJEMPLO DE REFERENCIA 10****4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (un
5 compuesto polar alto IIB; 2.10 g, 11 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml) y
se añadió hidróxido de sodio (680 mg, 17 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.26 g
10 (rendimiento de 60.1%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11**4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

15 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
mezcla de IIA y IIB; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en etanol (15 ml), y se
añadió hidróxido de sodio (600 mg, 17 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 8 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 0.53 g
(rendimiento de 26.5%) del compuesto del título.

406
R
X
X**EJEMPLO DE REFERENCIA 12****4-Trifluorometilnicotinamida (Compuesto VIIc, Paso F)**

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
5 mezcla de Ila y Iib; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (15 ml), y se
añadió hidróxido de potasio (990 mg, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetona =1/1) para obtener 1.03 g
10 (rendimiento de 52.6%) del compuesto del título.

EJEMPLO DE REFERENCIA 13**3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (Compuesto VIIb, Paso F)**

15 3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (una
mezcla de Ila y Iib; 1.90 g, 10 mmoles) se disolvió en metanol (20 ml), y se
añadió carbonato de potasio (2.10 g, 15 mmoles). La mezcla se calentó bajo
reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión
reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1) para obtener
653 mg (rendimiento de 32.7%) del compuesto del título.

407

EJEMPLO DE REFERENCIA 14**Acido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)**

5 ml de ácido clorhídrico concentrado al 35% (10 ml, 57 mmoles)
5 se añadió a 4-trifluorometilnicotinamida (90 g, 10 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se ajustó a un pH de 3 usando carbonato de sodio y después, se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida
10 para obtener 1.71 g (rendimiento de 89.7%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 14.07 (1H, brd.s), 9.08 (1H, s), 9.00 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15**Acido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)**

3-Ciano-4-trifluorometilpiridina (11.47 g, 66.64 mmoles) se suspendió en etilenglicol (76 ml) y se añadió hidróxido de potasio al 85% (13.20 g, 200 moles). La mezcla se agitó bajo calentamiento a 20°C durante 4
20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (50 ml) y ácido clorhídrico 4N (60 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. Las capas orgánicas

408
~~110~~

se combinaron, se lavaron con agua con sal saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida para obtener 10.70 g (rendimiento de 84.0%) del compuesto del título.

-5

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Acido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)

A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.40 g, 10 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadió
10 gradualmente una solución de tetrahidrofurano (2 ml) de 4-amino-1,1,1-trifluorometil-3-buten-2-ona (1.39 g, 10 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (0.83 g, 10 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico
15 concentrado (1.2 ml) y después el solvente se removió bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió metóxido de sodio al 28% (1.93 g, 10.0 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 3
20 horas. Después de remover el metanol bajo presión reducida, una solución de hidróxido de sodio acuosa 8N (5 ml, 40.0 mmoles) se añadió a la solución de reacción. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 5 horas, después se vació en agua y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se

409
F

acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida para obtener 866 mg (rendimiento de 45.3%) del compuesto del título.

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Cloruro de ácido 4-trifluorometilnicotínico (Compuesto VIII)

Acido 4-trifluorometilnicotínico (50.09 g, 0.262 moles) se suspendió en benceno (250 ml), se añadieron cloruro de tionilo (38.2 ml, 0.524 moles) y *N,N*-dimetilformamida (0.1 ml). La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se destiló bajo presión reducida para obtener 49.45 g (rendimiento 90.1%) del compuesto del título.

Espectro de ^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.32 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

3-[(4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenil)amino]-2-propenonitrilo (Compuestos

Ila y Iib, Paso E)

20

Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.6 g, 15 mmoles) se cargó y se lavó con hexano dos veces. En este matraz, se añadió 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (20 ml) y se añadió una solución preparada

410
H

disolviendo 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (2.1 g, 15 mmoles) y 3-metoxiacrilonitrilo (1.2 g, 15 mmoles) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (5 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vació en agua (200 ml). Esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (un solvente eluyente: hexano/acetato de etilo=3/1 a 2/1) para obtener 2.60 g (rendimiento de 92.0%) de una mezcla del compuesto del título (IIa) y (IIb).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

4-Trifluorometil nicotinato (Compuesto VIII)

15

A una solución de metóxido de sodio al 28% (193.0 g, 1.00 moles) en metanol (1.0 L), se añadió 4-amino-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (159.6 g, 0.84 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas. Después de remover el metanol de la mezcla bajo presión reducida, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 8 moles/l (420 ml, 3.36 mol) a la mezcla. La mezcla se puso a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se vació en agua, y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo

20

411
\$
/

dos veces. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida para obtener 112.8 g (rendimiento de 70.4%) del compuesto del título.

En los siguientes ejemplos de formulación, los tipos y las proporciones de los compuestos y los adyuvantes no se limitan a estos ejemplos y pueden variar dentro de intervalos amplios. En la siguiente descripción, "%" significa "% en masa".

EJEMPLO DE FORMULACION 1

10

Concentrado emulsificable

Al compuesto (5%) del ejemplo 6, se añadió xileno (42.5%) y sulfóxido de dimetilo (42.5%) y se disolvió. Subsecuentemente, una mezcla (relación de mezclado: 8/2, 10%) de éter de aceite de ricino de polioxetileno y alquilbencensulfonato de calcio se mezcló con el mismo para preparar un concentrado emulsionable. El concentrado emulsionable se diluyó con agua y se uso como una aspersión.

EJEMPLO DE FORMULACION 2

20

Polvo humectable

En el compuesto (5%) del ejemplo 6, se mezclaron caolina (79%)

412
off

y tierra diatomácea (10%), y posteriormente se mezclaron laurilsulfato de sodio (3%) y ligninsulfonato de sodio (3%). La mezcla fue finamente pulverizada para obtener un polvo humectable. El polvo humectable se diluyó con agua y se usó como una aspersión.

-5

EJEMPLO DE FORMULACION 3

Polvo

Al compuesto (1%) del ejemplo 6, se añadió una mezcla (relación de mezclado: 1/1, 99%) de talco y carbonato de calcio y se mezcló. Después, la mezcla se pulverizó para preparar un polvo. El polvo se aplicó directamente durante el uso.

10

EJEMPLO DE FORMULACION 4

Gránulos

15

El compuesto (2%) del ejemplo 6 se mezcló con polvo de bentonita fino (30%), talco (66%) y ligninsulfonato de sodio (2%). Después, la mezcla se amasó hasta que se hizo uniforme, mientras se añadía agua a la misma. Enseguida, el producto amasado se formó en gránulos por medio de un granulador. El gránulo formado se hizo pasar a través de un dimensionador, un deshidratador y un tamiz para preparar un gránulo que tenía un tamaño de partícula de 0.6 a 10 mm. El gránulo se aplicó directamente sobre una

20

413
72

superficie del suelo durante el uso.

EJEMPLO DE FORMULACION 5

Formulación a base de aceite

- 5 El compuesto (0.1%) del ejemplo 6 se disolvió en queroseno de iluminación para obtener 100% en total de una formulación a base de aceite.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Prueba de insecticida para áfido verde del durazno (*Mizus persicae*) (100

10 ppm)

- Se puso agua (30 ml) en un vaso de precipitado, y se colocó una hoja de Komatsuna (*Brassica var. rapa*) dentro del vaso de precipitado de tal manera que el tallo se sumergió en agua. Sobre la hoja de Komatsuna, se liberaron cinco áfidos verdes del durazno y se dejó que se reprodujeran. Dos días después de la liberación, los imagos fueron removidos y se contó el número de larvas.

- Un agente tensioactivo Newcol NE-710F (nombre comercial, producido por Nippon Nyukazai Co., Ltd., 2%) se disolvió en acetona acuosa (solución acuosa al 95%, 98%) para preparar la solución 1. Enseguida, un dispersante Gousenol GLO5-S (nombre comercial, producido por Nippon Nyukazai Co., Ltd., solución acuosa al 0.2%, 0.2%) se disolvió en agua

4/14
22

(99.8%) para preparar la solución 2.

A cada uno de los compuestos (8 mg) de la presente invención, se añadió la solución 1 (0.4 ml) anterior, la solución 2 (0.4 ml) anterior y agua (8 ml). Además, los compuestos de la presente invención se diluyeron cada uno con agua de modo que la concentración de cada compuesto fue de 100 ppm {como un agente de diseminación, Gramin S (nombre comercial, producido por Sankyo Co., Ltd.) se añadió para tener una concentración de 0.01%}.

El líquido químico anterior (8 ml) se roció sobre la hoja de Komatsuna mediante el uso de una torre de aspersión giratoria. La hoja de Komatsuna se puso de nuevo en el vaso de precipitado. Después, el vaso de precipitado se colocó en una cámara termostática de 25°C durante 16 horas en la luz y durante 8 horas en la oscuridad. Cinco días después de la aspersión, se contó el número de insectos muertos se contó para la mortalidad (%).

Como resultado, los compuestos del Ejemplo 1 (Compuesto No. 1-2), Ejemplo 2 (Compuesto No. 1-51), Ejemplo 3 (Compuesto No. 1-21), Ejemplo 4 (Compuesto No. 1-1), Ejemplo 5 (Compuesto No. 1-3), Ejemplo 6 (Compuesto No. 1-5), Ejemplo 7 (Compuesto No. 1-16), Ejemplo 8 (Compuesto No. 1-17), Ejemplo 9 (Compuesto No. 1-18), Ejemplo 10 (Compuesto No. 1-19), Ejemplo 11 (Compuesto No. 1-20), Ejemplo 12 (Compuesto No. 1-25), Ejemplo 13 (Compuesto No. 1-37), Ejemplo 14 (Compuesto No. 1-41), Ejemplo 15 (Compuesto No. 1-43), Ejemplo 16

415
125

- (Compuesto No. 1-47), Ejemplo 18 (Compuesto No. 1-49), Ejemplo 19
 (Compuesto No. 1-53), Ejemplo 20 (Compuesto No. 1-55), Ejemplo 21
 (Compuesto No. 2-2), Ejemplo 22 (Compuesto No. 1-36), Ejemplo 23
 (Compuesto No. 1-38), Ejemplo 24 (Compuesto No. 1-40), Ejemplo 25
 5 (Compuesto No. 1-42), Ejemplo 26 (Compuesto No. 1-56), Ejemplo 27
 (Compuesto No. 1-57), Ejemplo 28 (Compuesto No. 1-58), Ejemplo 29
 (Compuesto No. 1-59), Ejemplo 30 (Compuesto No. 1-60), Ejemplo 31
 (Compuesto No. 1-61), Ejemplo 32 (Compuesto No. 1-62), Ejemplo 33
 (Compuesto No. 1-63), Ejemplo 34 (Compuesto No. 1-64), Ejemplo 35
 10 (Compuesto No. 1-65), Ejemplo 36 (Compuesto No. 1-66), Ejemplo 37
 (Compuesto No. 1-67), Ejemplo 38 (Compuesto No. 1-68), Ejemplo 39
 (Compuesto No. 1-69), Ejemplo 40 (Compuesto No. 1-70), Ejemplo 41
 (Compuesto No. 1-71), Ejemplo 42 (Compuesto No. 1-72), Ejemplo 43
 (Compuesto No. 1-73), Ejemplo 44 (Compuesto No. 1-74), Ejemplo 45
 15 (Compuesto No. 1-75), Ejemplo 46 (Compuesto No. 1-76), Ejemplo 47
 (Compuesto No. 1-77), Ejemplo 48 (Compuesto No. 1-78), Ejemplo 49
 (Compuesto No. 1-79), Ejemplo 50 (Compuesto No. 1-80), Ejemplo 51
 (Compuesto No. 1-81), Ejemplo 52 (Compuesto No. 1-82), Ejemplo 53
 (Compuesto No. 1-83), Ejemplo 54 (Compuesto No. 1-84), Ejemplo 55
 20 (Compuesto No. 1-85), Ejemplo No. 56 (Compuesto No. 1-86), Ejemplo 57
 (Compuesto No. 1-87), Ejemplo 58 (Compuesto No. 1-88), Ejemplo 59
 (Compuesto No. 1-89), Ejemplo 60 (Compuesto No. 1-90), Ejemplo 61
 (Compuesto No. 1-91), Ejemplo 62 (Compuesto No. 1-92), Ejemplo 63

416

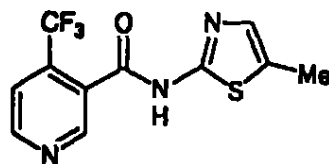
(Compuesto No. 1-93), Ejemplo 64 (Compuesto No. 1-94), Ejemplo 65 (Compuesto No. 1-95) y Ejemplo 66 (Compuesto No. 1-39) mostraron la mortalidad (%) de 95% o mayor.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

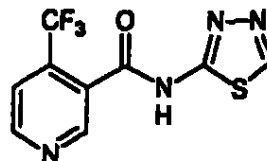
Prueba de insecticida para áfido verde del durazno (*Mizus persicae*) (10 ppm y 3 ppm)

La prueba se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1 excepto que se fijó la concentración de dilución a 10 ppm y 3 ppm. Incidentalmente, el compuesto comparativo a y el compuesto comparativo b (Compuesto No. 6) listados en el cuadro 1 de la publicación de patente provisional japonesa No. Hei 10-195072 se usaron como comparación.

15

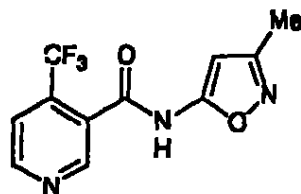
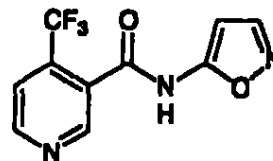


Compuesto comparativo a



Compuesto comparativo b

20

Ejemplo 1
Compuesto No. 1-2Ejemplo 4
Compuesto No. 11

Los resultados se muestran en el cuadro 3.

4/17

CUADRO 3

Prueba de insecticida para áfido verde del durazno

Prueba No.	Compuesto No.	Mortalidad (%)	
		Concentración de compuesto químico de aspersión	10ppm 3ppm
5	1	Compuesto en el ejemplo 1 (Compuesto No.2)	100 100
	2	Compuesto en el ejemplo 4 (Compuesto No.1-1)	100 100
	3	Compuesto comparativo a	6 0
	4	Compuesto comparativo b	0 0

Aplicabilidad industrial

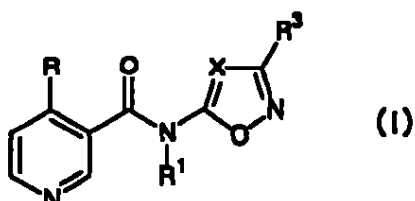
- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida de la
- 10 presente invención presenta excelentes actividades plaguicidas contra una amplia gama de plagas tales como plagas de hemípteros, plagas de lepidópteros, plagas de coleópteros, plagas de dípteros, plagas de himenópteros, plagas de ortópteros, plagas de isópteros, plagas de tisanópteros, plagas de ácaros y nemátodos parásitos de plantas.
- 15 Además, por la presente invención, el compuesto (II) como un intermediario para la producción de compuestos útiles como material de partida para producir plaguicidas o medicinas puede ser producido a bajo costo y de manera sencilla en un alto rendimiento.

20418

N VEDAD DE LA INVENCI N

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida representado por la fórmula general (I):



10

- [en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con átomos de halógeno; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquenilo de C₂-C₆ o un grupo acilo; X
- 15 representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un átomo de nitrógeno; R² y R³ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A,
- un grupo cicloalquilo de C₃-C₇, un grupo alquenilo de C₂-C₆, un grupo
- 20 cicloalquenilo de C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆), a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B, un grupo

A2419

heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 ó 1), un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio de C₁-C₆ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B; el grupo sustituyente A es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo ciano y un grupo fenilo; y el grupo sustituyente B es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A anterior, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo sustituyente A anterior, un grupo ciano y un grupo nitro]; o una sal del mismo.

2.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R es un grupo trifluorometilo.

20 3.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo

420
27

alquiltio de C₁-C₄ o un grupo ciano), un grupo alquenilo de C₃-C₄ o un grupo alquilcarbonilo de C₂-C₅.

4.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₂ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo ciano).

5.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo o un grupo cianometilo.

6. El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R¹ es un átomo de hidrógeno.

7.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque X es un grupo representado por la fórmula C-R².

8.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄

y un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo de C₃-C₈, un grupo alquenilo de C₂-C₄, un grupo cicloalquenilo de C₃-C₈, un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido {el heterociclo contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno; los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}, un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo fenilo), un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido {los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo ciano y un grupo nitro}.

9.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o

422
[30]

una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo de C_1-C_3 que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C_1-C_3),

5 un grupo cicloalquilo de C_3-C_5 , un grupo alqueno de C_3-C_4 , un grupo fenilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_3 que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo alcoxi de C_1-C_3 que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo ciano y un grupo nitro), un

10 grupo piridilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C_1-C_3), un grupo pirazolilo que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo alquilo de C_1-C_3), un grupo alcoxi de C_1-C_3 que

15 puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo alquiltio de C_1-C_3 o un grupo fenoxi que puede ser sustituido (los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_3 que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo alcoxi de C_1-C_3 que puede ser sustituido con átomos de flúor, un grupo ciano y un grupo

20 nitro).

10.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor,

423
✓
✓

un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo, un grupo alilo, un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirazolilo, un grupo alcoxi de C₁-C₂, un grupo alquiltio de C₁-C₂ o un grupo fenoxi.

5 11.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo metoxi.

10 12.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C₁-C₄), un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula
15 CH=NOR^{4a} (en donde R^{4a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄), un grupo ciano o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo de C₁-C₄ que puede ser sustituido (los
20 sustituyentes son un átomo de flúor o un átomo de cloro), un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano y un grupo nitro.

13.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

424
3

11, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_2 que puede ser sustituido (el sustituyente es un grupo alcoxi de C_1-C_2), un grupo cicloalquilo de C_3-C_5 o un grupo fenilo que puede ser sustituido {los sustituyentes son 1 a 3 sustituyentes, que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo de C_1-C_2 que puede ser sustituido (el sustituyente es un átomo de flúor), un grupo alcoxi de C_1-C_2 , un grupo ciano y un grupo nitro}.

14.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo fenilo.

15.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

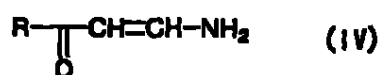
16.- El derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de *N*-(5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(3-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(4-cloro-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(4-bromo-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-

425
37

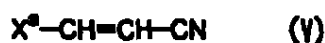
(4-metil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida, *N*-(4-etil-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida y *N*-(4-metoxi-5-isoxazolil)-4-(trifluorometil)nicotinamida.

17.- Un plaguicida que contiene como un componente activo el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

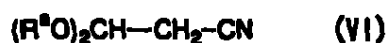
18.- Un método para producir el derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de amina representado por la fórmula general (IV):



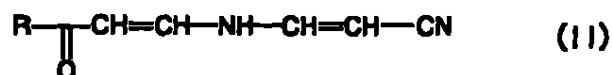
[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₈ que puede ser sustituido con átomos de halógeno] con un compuesto de acrilonitrilo representado por la fórmula general (V):



[en donde X^a representa un grupo residual] o un compuesto de propionitrilo representado por la fórmula general (VI):



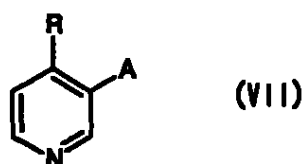
[en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₈] para producir un compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (II):



426

[en donde R representa el mismo significado que se definió antes] o una sal del mismo, añadiendo una base al compuesto de nitrilo o una sal del mismo para producir un compuesto de piridina 4-sustituida que tiene un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo en la posición 3, representado por la

5 fórmula general (VII):



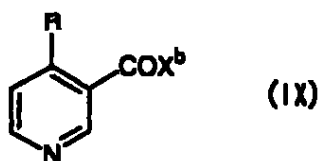
[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y A

10 representa un grupo ciano, un grupo carbamoilo o un grupo carboxilo], hidrolizando el compuesto de piridina 4-sustituida añadiendo al mismo un ácido o un álcali, según sea necesario, para producir un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula general (VIII):



[en donde R representa el mismo significado que se definió antes], haciendo reaccionar un agente halogenante con el compuesto de ácido carboxílico para producir un compuesto de halogenuro ácido representado por la fórmula

20 general (IX):

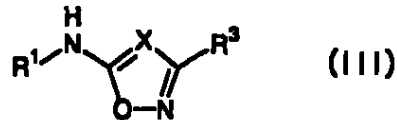


428

3

7

[en donde R representa el mismo significado que se definió antes, y X^b representa un átomo de cloro o un átomo de bromo], y haciendo reaccionar un compuesto de amino representado por la fórmula general (III):



5

[en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquenilo de C_2-C_6 o un grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula $C-R^2$, o un átomo de nitrógeno; R^2 y R^3

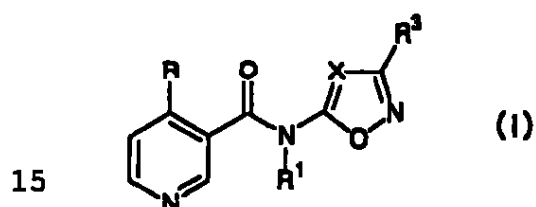
10 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 , un grupo alquenilo de C_2-C_6 , un grupo cicloalquenilo de C_3-C_7 , un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula $CH=NOR^4$ (en

15 donde R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6), un grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos,

20 que son los mismos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre es 0 ó 1), un grupo alcoxi de C_1-C_6 que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del

428
136

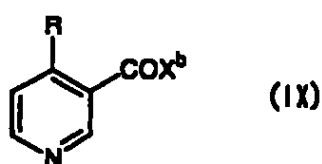
siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio de C₁-C₆ o un grupo fenoxi que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B; el grupo sustituyente A es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo alquiltio de C₁-C₆, un grupo ciano y un grupo fenilo; y el grupo sustituyente B es un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A anterior, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A anterior, un grupo ciano y un grupo nitro] con el compuesto de halogenuro ácido, seguido posteriormente por alquilación, alquenilación o acilación, si es necesario, para producir un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)nicotinamida representado por la fórmula general (I):



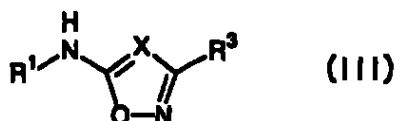
[en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados que se definieron antes], o una sal de los mismos.

19. Un método para producir el derivado de *N*-heteroaril-4-(haloalquil) nicotamida o una sal del mismo reivindicado en la reivindicación 1, comprende reaccionar un compuesto de haluro {ácido representado por la fórmula general (IX):

20

429
137

- 5 [en donde R representa el mismo significado definido arriba, y X^b representa un átomo de cloro o un átomo de bromo], con un compuesto amino representado por la fórmula general (III):



- 10 [en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₈ el cual puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquenilo C₂-C₈ o un grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un átomo de nitrógeno; R² y R³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo
- 15 alquilo C₁-C₈ el cual puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente A, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo alquenilo C₂-C₈, un grupo cicloalquenilo C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR⁴ (en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquenilo C₁-C₈), un grupo ciano, un grupo fenilo el cual puede ser sustituido
- 20 con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros el cual puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B (el heterociclo contiene 1 a 3 heteroátomos, los cuales son iguales o diferentes, seleccionados del grupo

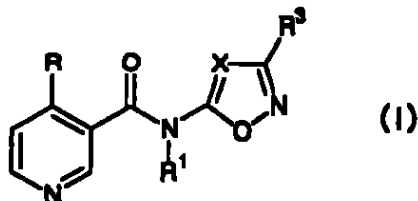
430
237

que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, en donde el número de átomos de oxígeno y de átomos de azufre es de 0 o 1), un grupo alcoxi C₁-C₆ el cual puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados de el siguiente grupo sustituyente A, un grupo alquiltio C₁-C₆ oo

5 un grupo fenoxi el cual puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del siguiente grupo sustituyente B; el grupo sustituyente A es un grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquiltio C₁-C₆, un grupo ciano o un grupo fenilo; y el grupo sustituyente B es un grupo que consiste de un átomo halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ el cual puede ser

10 sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A de arriba, un grupo alcoxi C₁-C₆ el cual puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A de arriba, un grupo ciano y un grupo nitro], seguido además de una alquilación, alquenilación o acilación, de ser necesaria, para producir un derivado de M-heteroaril-4-(haloalquil) nicotamida

15 representado por la fórmula general (I):



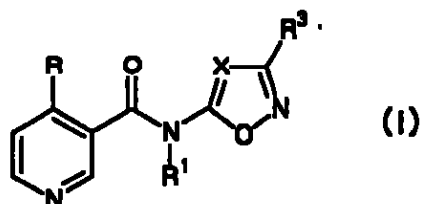
20 [en donde R, X, R¹ y R³ representan los mismos significados definidos arriba], o una sal del mismo.

431

RESUMEN DE LA INVENCI N

Un derivado de *N*-heteroaril-4-(halogenoalquil)-nicotinamida representado por la fórmula general (I):

5



[en donde R representa un grupo alquilo de C₁-C₆; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido, un grupo alquenilo de C₂-C₆ o un grupo acilo; X representa un grupo representado por la fórmula C-R², o un átomo de nitrógeno; R² y R³ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede ser sustituido, un grupo cicloalquilo de C₃-C₇, un grupo alquenilo de C₂-C₆, un grupo cicloalquenilo de C₃-C₇, un grupo formilo, un grupo representado por la fórmula CH=NOR⁴, a grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo heterocíclico que puede ser sustituido, un grupo alcoxi de C₁-C₆ que puede ser sustituido, un grupo alquiltio de C₁-C₆ o un grupo fenoxi]; o una sal del mismo, un plaguicida que lo contiene como un componente activo, un método para producirlo e intermediarios del mismo.

20

JJ

P04/721F