



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PET
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

— PCT FASE NACIONAL —

21. EXPEDIENTE No.

05-51478

54. TITULO

"QUINOLIN-, ISOQUINOLIN- Y QUINAZOLIN-OXIALONILAMIDAS
Y SU USO COMO FUNGICIDAS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SYNGENTA LIMITED

DOMICILIO

European Regional Center, Priestley Road
Surrey Research Park, Guilford, Surrey, GU2 7YH,
REINO UNIDO

74. APODERADO

MARGARITA CASTELLANOS A BONDANO

22. BOGOTA, D.C., 26 MAYO 2005

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SYNGENTA LIMITED

Dirección: European Regional Center, Priestley Road
Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7YH,
Reino Unido
Nacionalidad o Domicilio: Surrey - REINO UNIDO

Lugar de Constitución: REINO UNIDO

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39779.854

TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: PATRICK JEFF CROWLEY y ROGER SALMON

Dirección: Syngenta Limited, Jealott's Hill International Research Center, Bracknell,
Berkshire RG42 6EY, REINO UNIDO,

Nacionalidad o Domicilio: GRAN BRETAÑA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/004831

Fecha 27/10/2003

Publicación Internacional No. WO 2004/047538

Fecha 10/08/2004

⑥

Título (54)

"QUINOLIN-, ISOQUINOLIN- Y QUINAZOLIN-OXIALQUILAMIDAS
Y SU USO COMO FUNGICIDAS"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 215/20, 239/74, 215/02, 215/60, 215/54

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

GB

28/11/02

0227555.0

⑨

Comprobante de pago No.

05-30,993

Fecha

Abril 28 de 2005

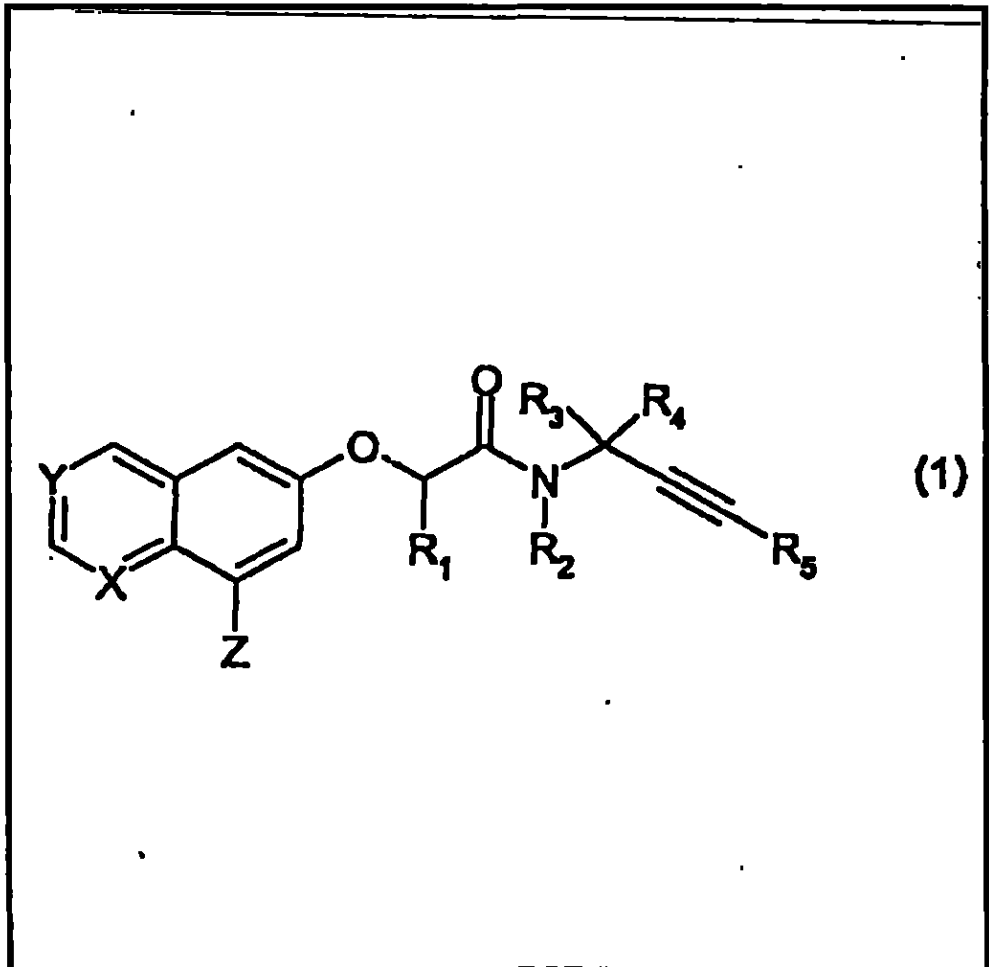
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta archivo propietarios, tarjeta archivo temático y extracto para la publicación.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
 FIRMA: *Margarita Castellanos Abondano*
 C.C. No. 39.779.654 Ueqún - TPA 70.819 C.S.J.
26 MAYO 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05051478 00000000

Folios: 137

Fecha (AMD): 2005-05-26 15:20:48

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 30,993
FECHA : ABRIL 28 DE 2005

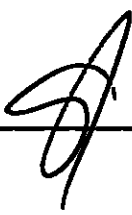
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37882593	28/04/2005	4,913,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SUM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Calle 84 A No. 7 A-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: PODER conferido por la sociedad SYNGENTA LIMITED

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **SYNGENTA LIMITED**, con domicilio en **European Regional Centre, Priestly Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH, REINO UNIDO**, debidamente legalizado por Apostilla, bajo el No. **G201564** el día **4 de Julio de 2003**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, en Colombia, para: **"QUINOLIN-, ISOQUINOLIN- Y QUINAZOLIN-OXIALQUILAMIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS"**.

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: **6107420 – 6107480**


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: **6107420 – 6107480**

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/4887-FNPCT

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)

Ante mí Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente:

Ximena Castellanos
 identificado con C.C. *39.475.358*
 expedida en: *USA* y tarjeta profesional de abogado(a) No. *150.156* del Consejo Superior de la Judicatura, con documento dirigido a: *Superior Tribunal* y declara que la firma puesta en este escrito es suya.

Ximena Castellanos
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a *29* de *ABRIL* de *2005*

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO:



AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)

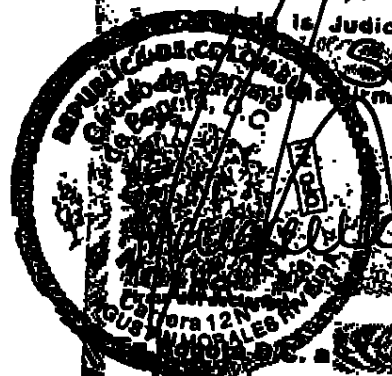
Ante mí Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo de esta ciudad compareció personalmente:

Adriana Castellanos
 identificado con C.C. *39.475.358*
 expedida en: *USA* y tarjeta profesional de abogado(a) No. *150.156* del Consejo Superior de la Judicatura, con documento dirigido a: *Superior Tribunal* y declara que la firma puesta en este escrito es suya.

Adriana Castellanos
 Firma del declarante

En Bogotá D.C. a *29* de *ABRIL* de *2005*

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO:



COLOMBIA

PODER

El (los) SYNGENTA LIMITED
Domiciliados en Priestly Road, Surrey
Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YH
Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en
la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para
que nos representen ante cualesquiera autoridades o
personas de los órdenes administrativo, contencioso -
administrativo y judicial en todo lo relacionado con los
siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación,
prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o
domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de
uso de esos derechos; b) Para la obtención de registros
sanitarios; c) Acciones de oposición, observación,
cancelación, nulidad; medidas cautelares y en general los
juicios civiles, penales, administrativos o contencioso -
administrativos que promovamos o se nos promuevan,
pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transigir, desistír, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 2 de Julio del 2003

en Bracknell, Reino Unido

por SYNGENTA LIMITED

(El notario debe suscribir el documento en la página siguiente)

(Se requiere legalización consular)

Registered Office:

SYNGENTA LIMITED
EUROPEAN REGIONAL CENTRE
PRIESTLY ROAD
SURREY RESEARCH PARK
GUILDFORD
SURREY GU2 7YH
UNITED KINGDOM

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned SYNGENTA LIMITED
Of

REINO UNIDO

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS
A. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-
Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent
us before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs, registration of
trademarks, service, collective and defensive marks, and of
designations of origin; the deposit of trade names and
emblems; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licensees of use of the above rights; b) For the
obtention of Sanitary registrations; c) Actions of opposition,
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in
general the civil, criminal and administrative suits related to
those rights; actions and suits instituted by us or against us;
and that in all the above matters they may substitute this
power of attorney, compromise, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact,
in or out of court.

Given and signed this 2nd JULY 2003

in BRACKNELL, UK

by Joanna Chandler

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

JOANNA CHANDLER.

AUTHORISED SIGNATORY.

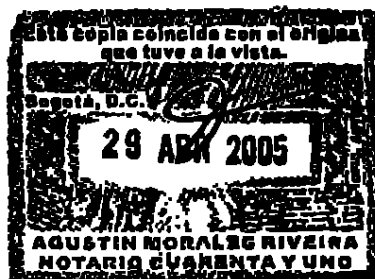
ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tel: (571) 610 74 28 / 40 / 80 - Fax (571) 610 07 86 - e-mail: acastellanos@ingentacol.com

XC/om



37367

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 3 de Jul. del año 2003
compareció (eron) personalmente
a quienes conozco como la(s) persona(s) que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía denominada
Certifico: **SYNGENTA LIMITED**
a) Que es una sociedad/Compañía legalmente
constituida y existente de acuerdo con las leyes de
b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad/Compañía.
d) Que el Sr. Joanna Chandler
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto* Estatutos de constitución

(Ciudad) Egham

(Estado) Surrey

Hoy 3 del Julio del 2003

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL (Corporation)

On this 3 day of July of 2003
personally appeared JOANNA CHANDLER
whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the Corporation
/Company named SYNGENTA LTD
I certify:

- a) That Syngenta is a corporation (Company legally
constituted and in existence in accordance with the
laws of England & Wales
- b) That the domicile of said Corporation/Company is GUILDFORD
- c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within
the object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.
- d) That Mr. Joanna Chandler
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney.
The aforementioned was duly proven through the
following documents and I duly certify having seen them*:
Certificate of Incorporation.
(City) Egham

(State) Surrey

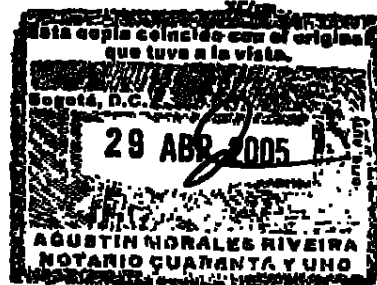
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
of the 3 day of July of 2003
This 3 Day of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HARRIS ENGLAND FREEMAN

*Documents must be identified with date and origin

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-89 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tel: (571) 610 74 20 / 40 / 80 - Fax: (571) 610 07 86 - e-mail: avcastellanos@bogota.net.co



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 04 July 2003

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

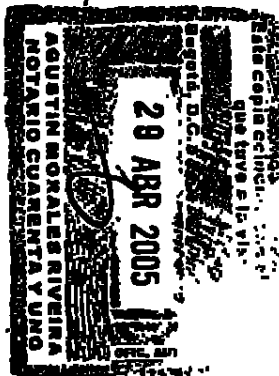
8. Number/sous No **G201564**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



-----TRADUCCION OFICIAL No. 03-0718-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial , según Resoluciones 2755/68 y 01144/97 del Ministerio de Justicia.

(Anexo a un documento de poder de Syngenta Limited)

AUTENTICACIÓN

Certificado, verificado y autenticado en el pueblo de Egham en Surrey

Hoy día 3 de Julio de 2003.

(fdo) ilegible

Kenneth Greenwood – Notario Público

Horne, Engall and Freeman

(Sello en oblea roja)

APOSTILLA

(Convención de La haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en su carácter de Notario Público

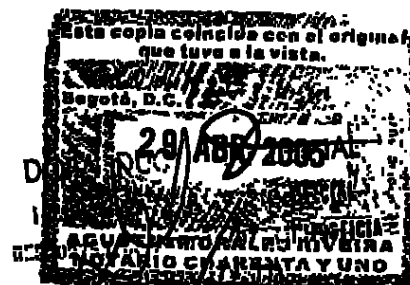
4. lleva el sello de dicho Notario Público

Certificado

5. En Londres

6. el día 4 de Julio de 2003

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad



8 No. G201564

9. Sello

10. Firma: J. Ireland

(fdo) ilegible

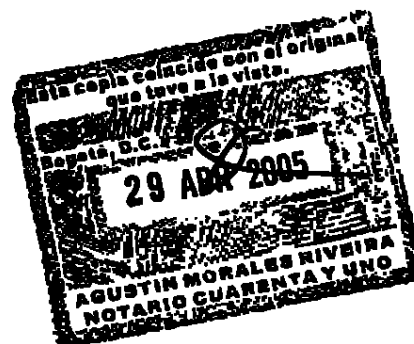
Por el Secretario de Estado

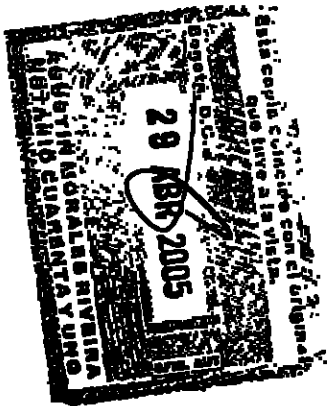
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Julio 24, 2003



DORA DUQUE DE BERNAI
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINISTERIO DE JUSTICIA
REP. DE COLOMBIA





MINISTERIO DE EDUCACION

por ver
0119710

CUYA FICHA INTERCE EN EL
DOCUMENTO INTERCE
LAS FUENTES DE INFORMACION

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JUL 25 P 12:02

lea
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/047538 A1

(51) International Patent Classification: A01N 43/42,
C07D 215/20, 239/74, 215/02, 215/60, 215/54

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/004631

(22) International Filing Date: 27 October 2003 (27.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0227555.0 26 November 2002 (26.11.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): SYN-
GENTA LIMITED (GB/GB); European Regional Centre,
Priestley Road, Surrey Research Park, Guildford, Surrey
GU2 7YH (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): CROWLEY,
Patrick, Jeff (GB/GB); Syngenta Limited, Jealott's
Hill International Research Centre, Bracknell, Berks
RG42 6EY (GB). SALMON, Roger (GB/GB); Syngenta
Limited, Jealott's Hill International Research Centre,
Bracknell, Berks RG42 6EY (GB).

(74) Agents HOUGHTON, Malcolm, John et al.; Intellectual
Property Department, Syngenta Limited, P.O. Box 3538,
Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell,
Berks RG42 6YA (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GR,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

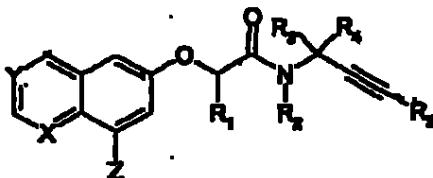
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: QUINOLIN-, ISOQUINOLIN-, AND QUINAZOLIN-OXYALKYLAMIDES AND THEIR USE AS FUNGICIDES



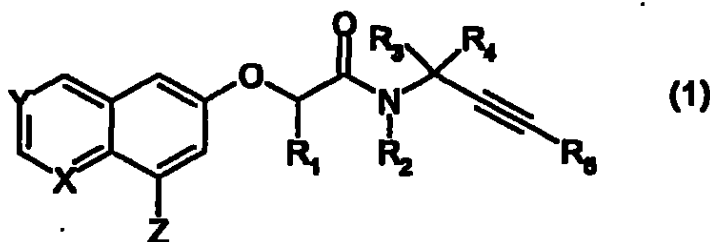
(57) Abstract: Fungicidal compounds of the general formula (1) wherein one of X and Y is N or N-oxide and the other is CR or both of X and Y are N.

QUINOLIN-, ISOQUINOLIN-, AND QUINAZOLIN-OXYALKYLAMIDES
AND THEIR USE AS FUNGICIDES

This invention relates to novel *N*-alkynyl-2-quinolin-(isoquinolin- and quinazolin-)oxyalkylamides, to processes for preparing them, to compositions containing
5 them and to methods of using them to combat fungi, especially fungal infections of plants.

Various quinolin-8-oxyalkanecarboxylic acid derivatives are described as being useful as antidotes for herbicides or as herbicide safeners (see, for example, US 4,881,966, US 4,902,340 and US 5,380,852). Certain heteroaryloxy(thio)alkanoic acid
10 amide derivatives are described in, for example, WO 99/33810, US 6090815 and JP 2001089453, together with their use as agricultural and horticultural fungicides. In addition, certain phenoxyalkanoic acid amide derivatives are described in, for example, US 4116677 and US 4168319, together with their use as herbicides and mildewicides.

According to the present invention, there is provided a compound of the general
15 formula (1):



wherein

one of X and Y is N or N-oxide and the other is CR or both of X and Y are N;

Z is H, halo (e.g. fluoro, chloro, bromo or iodo), C₁₋₆ alkyl optionally substituted with
20 halo or C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyl optionally substituted with halo, C₂₋₄ alkynyl optionally substituted with halo, C₁₋₆ alkoxy optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyloxy optionally substituted with halo (e.g. allyloxy), C₂₋₄ alkynyloxy optionally substituted with halo (e.g. propargyloxy), cyano, nitro, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, -OSO₂R', S(O)_nR', -COR'', -CONR''R''',
25 -CR''=NOR', NR''R''', NR''COR', NR''CO₂R' where n is 0, 1 or 2, R' is C₁₋₆ alkyl optionally substituted with halogen and R'' and R''' are independently H or C₁₋₆ alkyl or, in the case of -CONR''R''', may join to form a 5- or 6-membered ring containing a single nitrogen atom, saturated carbon atoms and optionally a single oxygen atom;

R is H, halo, C₁₋₃ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₆)alkylamino, mono- or di-(C₂₋₆)alkenylamino, mono- or di-(C₂₋₆)alkynylamino, formylamino, C₁₋₄ alkyl(formyl)amino, C₁₋₄ alkyl-carbonylamino, C₁₋₄ alkoxy-carbonylamino, C₁₋₄ alkyl(C₁₋₄ alkylcarbonyl)amino, cyano, 5 formyl, C₁₋₄ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-(C₁₋₄)alkyl-aminocarbonyl, carboxy, C₁₋₄ alkylcarbonyloxy, aryl(C₁₋₄)alkylcarbonyloxy, C₁₋₄ alkyl-sulphanyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl or C₁₋₄ alkylsulphonyloxy;

R₁ is C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl or C₂₋₄ alkynyl in which the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted on their terminal carbon atom with one, two or three 10 halogen atoms (e.g. 2,2,2-trifluoroethyl), with a cyano group (e.g. cyanomethyl), with a C₁₋₄ alkylcarbonyl group (e.g. acetylmethyl), with a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group (e.g. methoxycarbonylmethyl and methoxycarbonylethyl) or with a hydroxy group (e.g. hydroxymethyl), or

R₁ is alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulphanylalkyl or alkylsulphonylalkyl in which the 15 total number of carbon atoms is 2 or 3 (e.g. methoxymethyl, methylthiomethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl and 2-methylthioethyl), or

R₁ is a straight-chain C₁₋₄ alkoxy group (i.e. methoxy, ethoxy, *n*-propoxy and *n*-butoxy);

R₂ is H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxymethyl or benzyloxymethyl in which the phenyl ring of the benzyl moiety is optionally substituted with C₁₋₄ alkoxy;

20 R₃ and R₄ are independently H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl provided that both are not H and that when both are other than H their combined total of carbon atoms does not exceed 4, or

R₃ and R₄ join with the carbon atom to which they are attached to form a 3 or 4 25 membered carbocyclic ring optionally containing one O, S or N atom and optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkyl; and

R₅ is H, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl in which the alkyl or cycloalkyl group is optionally substituted with halo, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, cyano, C₁₋₄ alkylcarbonyloxy, amino-carbonyloxy, mono- or di-(C₁₋₄)alkylaminocarbonyloxy, -S(O)_n(C₁₋₆)alkyl where *n* is 0, 1 30 or 2, triazolyl (e.g. 1,2,4-triazol-1-yl), tri(C₁₋₄)alkylsilyloxy, optionally substituted phenoxy, optionally substituted thienyloxy, optionally substituted benzyloxy or optionally substituted thienylmethoxy, or

R₅ is optionally substituted phenyl, optionally substituted thienyl or optionally substituted

benzyl,

in which the optionally substituted phenyl and thienyl rings of the R_3 values are optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, hydroxy, mercapto, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkenyloxy, C_{2-4} alkynyloxy, halo (C_{1-4})alkyl, halo(C_{1-4})alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halo(C_{1-4})alkylthio, hydroxy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl(C_{1-4})alkyl, phenoxy, benzyloxy, benzoyloxy, cyano, isocyano, thiocyanato, isothiocyanato, nitro, $-NR^mR^n$, $-NHCOR^m$, $-NHCONR^mR^n$, $-CONR^mR^n$, $-SO_2R^m$, $-OSO_2R^m$, $-COR^m$, $-CR^m=NR^n$ or $-N=CR^mR^n$, in which R^m and R^n are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl, halo(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo(C_{1-4})alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl(C_{1-4})alkyl, phenyl or benzyl, the phenyl and benzyl groups being optionally substituted with halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy.

The compounds of the invention contain at least one asymmetric carbon atom (and at least two when R_3 and R_4 are different) and may exist as enantiomers (or as pairs of diastereoisomers) or as mixtures of such. However, these mixtures may be separated into individual isomers or isomer pairs, and this invention embraces such isomers and mixtures thereof in all proportions. It is to be expected that for any given compound, one isomer may be more fungicidally active than another.

Except where otherwise stated, alkyl groups and alkyl moieties of alkoxy, alkylthio, etc., suitably contain from 1 to 4 carbon atoms in the form of straight or branched chains. Examples are methyl, ethyl, *n*- and *iso*-propyl and *n*-, *sec*-, *iso*- and *tert*-butyl. Where alkyl moieties contain 5 or 6 carbon atoms, examples are *n*-pentyl and *n*-hexyl.

Alkenyl and alkynyl moieties also suitably contain from 2 to 4 carbon atoms in the form of straight or branched chains. Examples are allyl, ethynyl and propargyl.

Halo includes fluoro, chloro, bromo and iodo. Most commonly it is fluoro, chloro or bromo and usually fluoro or chloro.

Of particular interest are the compounds of the general formula (1) where X is N and Y is CR (quinolines). Also of interest are those compounds where X and Y are both N (quinazolines) and where Y is N and X is CR (isoquinolines).

Typically R is H, halo (for example, chloro or bromo) or cyano.

Z is typically H or halo (for example bromo).

Typically, R_1 is methyl, ethyl, *n*-propyl, 2,2,2-trifluoromethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonyl ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy or *n*-butoxy. Ethyl is a preferred value of R_1 but also
 5 of particular interest are methoxy, ethoxy and methoxymethyl.

Typically R_2 is H and at least one, but preferably both of R_3 and R_4 are methyl.

When one of R_3 and R_4 is H, the other may be methyl, ethyl or *n*- or *iso*-propyl. When one of R_3 and R_4 is methyl, the other may be H or ethyl but is preferably also methyl. R_2 also includes C_{1-4} alkoxyethyl and benzyloxyethyl in which the phenyl
 10 ring of the benzyl group optionally carries an alkoxy substituent, e.g. a methoxy substituent. Such values of R_2 provide compounds of formula (1) that are believed to be pro-pesticidal compounds.

Typically R_5 is H, methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl, 1-methoxyethyl, *tert*-butyldimethylsiloxyethyl, 3-cyanopropyl, 3-methoxypropyl, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)-
 15 propyl, 3-methylthiopropyl, 3-methanesulphinylpropyl or 3-methanesulphonylpropyl. Of particular interest are compounds where R_5 is methyl, methoxymethyl or cyanopropyl.

In one aspect the invention provides a compound of the general formula (1) wherein X, Y, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined above except that R_5 is other than H.

20 In another aspect, the invention provides a compound of the general formula (1) wherein

one of X and Y is N and the other is CR or both of X and Y are N;

Z is H;

R is H, halo, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, mono- or di- (C_{1-4}) alkylamino, mono- or di- (C_{2-6}) alkenylamino, mono- or di- (C_{2-6}) alkynylamino, formylamino, C_{1-4} alkyl(formyl)amino, C_{1-4} alkylcarbonylamino, C_{1-4} alkyl(C_{1-4} alkylcarbonyl)amino, cyano, formyl, C_{1-4} alkylcarbonyl, C_{1-4} alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, mono- or di- (C_{1-4}) alkylaminocarbonyl, carboxy, C_{1-4} alkylcarbonyloxy, aryl($C_{1-4})$ alkylcarbonyloxy, C_{1-4} alkylsulphinyl, C_{1-4} alkylsulphonyl or
 25 C_{1-4} alkylsulphonyloxy;
 30 R_1 is C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl or C_{2-4} alkynyl in which the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted on their terminal carbon atom with one, two or three

- 5 -

halogen atoms, with a cyano group, with a C₁₋₄ alkylcarbonyl group, with a C₁₋₄ alkoxy carbonyl group or with a hydroxy group, or

R₁ is alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulphinylalkyl or alkylsulphonylalkyl in which the total number of carbon atoms is 2 or 3, or

5 R₁ is a straight-chain C₁₋₄ alkoxy group;

R₂ is H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy methyl or benzyloxymethyl in which the phenyl ring of the benzyl moiety is optionally substituted with C₁₋₄ alkoxy;

R₃ and R₄ are independently H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl or C₂₋₃ alkynyl provided that both are not H and that when both are other than H their combined total of carbon atoms does

10 not exceed 4, or

R₃ and R₄ join with the carbon atom to which they are attached to form a 3 or 4 membered carbocyclic ring optionally containing one O, S or N atom and optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkyl; and

15 R₅ is H, C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl in which the alkyl or cycloalkyl group is optionally substituted with halo, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, cyano, C₁₋₄ alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy or mono- or di(C₁₋₄)alkylaminocarbonyloxy, tri(C₁₋₄)alkylsilyloxy, optionally substituted phenoxy, optionally substituted thienyloxy, optionally substituted benzyloxy or optionally substituted thienylmethoxy, or

20 R₅ is optionally substituted phenyl, optionally substituted thienyl or optionally substituted benzyl,

in which the optionally substituted phenyl and thienyl rings of the R₅ values are

optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, hydroxy, mercapto, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyloxy, C₂₋₄ alkynyloxy, halo (C₁₋₄)alkyl, halo(C₁₋₄)alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, halo(C₁₋₄)alkylthio, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, C₁₋₄ alkoxy(C₁₋₄)alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl(C₁₋₄)alkyl, phenoxy, benzyloxy, benzoyloxy, cyano, isocyano, thiocyanato, isothiocyanato, nitro, -NR^mRⁿ, -NHCOR^m, -NHCONR^mRⁿ, -CONR^mRⁿ, -SO₂R^m, -OSO₂R^m, -COR^m, -CR^m=NRⁿ or -N=CR^mRⁿ, in which R^m and Rⁿ are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl, halo(C₁₋₄)alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halo(C₁₋₄)alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₃₋₆ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl(C₁₋₄)alkyl, phenyl or benzyl, the phenyl and benzyl groups being optionally substituted with halogen, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy.

30

In another aspect, the invention provides a compound of the general formula (1) wherein one of X and Y is N and the other is CR or both of X and Y are N; Z is H; R is H, halo or cyano R₁ is methyl, ethyl, *n*-propyl, 2,2,2-trifluoromethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy; R₂ is H; R₃ and R₄ are both methyl; and R₅ is H, methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl, 1-methoxyethyl, *tert*-butyldimethylsiloxyethyl, 3-cyanopropyl, 3-methoxypropyl, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propyl, 3-methylthiopropyl, 3-methanesulphinylpropyl or 3-methanesulphonylpropyl. Preferably R₁ is ethyl, methoxy, ethoxy or methoxymethyl, especially ethyl. Preferably R₅ is methyl, methoxymethyl or 3-cyanopropyl.

Compounds that form part of the invention are illustrated in Tables 1 to 152 below.

The compounds in Table 1 are of the general formula (1) where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is ethyl, R₂ is H, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values given in the table.

Table 1

Compound No.	R ₅
1	H
2	CH ₃
3	C ₂ H ₅
4	<i>n</i> -C ₃ H ₇
5	<i>i</i> -C ₃ H ₇
6	<i>n</i> -C ₄ H ₉
7	<i>sec</i> -C ₄ H ₉
8	<i>iso</i> -C ₄ H ₉
9	<i>tert</i> -C ₄ H ₉
10	HOCH ₂
11	HOC ₂ H ₄
12	CH ₃ OCH ₂
13	CH ₃ OCH ₂ CH ₂

14	$C_2H_5OCH_2$
15	$CH_3(CH_2O)CH$
16	$n-C_3H_7OCH_2$
17	$n-C_3H_7OC_2H_4$
18	$t-C_4H_9OCH_2$
19	$t-C_4H_9OC_2H_4$
20	CH_3SCH_2
21	$CH_3SC_2H_4$
22	$C_2H_5SCH_2$
23	$C_2H_5SC_2H_4$
24	$n-C_3H_7SCH_2$
25	$n-C_4H_9SCH_2$
26	$C_6H_5OCH_2$
27	$C_6H_5OC_2H_4$
28	$4-t-C_4H_9-C_6H_4OCH_2$
29	$4-F-C_6H_4OCH_2$
30	$4-Cl-C_6H_4OCH_2$
31	$4-CH_3-C_6H_4OCH_2$
32	$4-Br-C_6H_4OCH_2$
33	$2-F-C_6H_4OCH_2$
34	$3,4-Cl_2-C_6H_3OCH_2$
35	$3-CF_3-C_6H_4OCH_2$
36	$3,5-Cl_2-C_6H_3OCH_2$
37	$4-CF_3O-C_6H_3OCH_2$
38	$2-CF_3-C_6H_4OCH_2$
39	$4-CF_3-C_6H_4OCH_2$
40	$2-Br-C_6H_4OCH_2$
41	$2-Cl-C_6H_4OCH_2$
42	$2-CH_3-4-Cl-C_6H_3OCH_2$
43	$2-CH_3-5-F-C_6H_3OCH_2$
44	$3-Cl-C_6H_4OCH_2$

45	thien-2-yl-OCH ₂
46	thien-3-yl-OCH ₂
47	C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂
48	thien-2-yl-CH ₂ OCH ₂
49	thien-3-yl-CH ₂ OCH ₂
50	<i>tert</i> -C ₄ H ₉ (CH ₃) ₂ SiOCH ₂
51	<i>tert</i> -C ₄ H ₉ (CH ₃) ₂ SiOC ₂ H ₄
52	C ₆ H ₅
53	4- <i>t</i> -C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄
54	4-F-C ₆ H ₄
55	4-Cl-C ₆ H ₄
56	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
57	4-Br-C ₆ H ₄
58	3CH ₃ CO-C ₆ H ₄
59	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
60	3-CF ₃ -C ₆ H ₄
61	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃
62	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄
63	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
64	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
65	2-Br-C ₆ H ₄
66	2-Cl-C ₆ H ₄
67	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃
68	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃
69	3-Cl-C ₆ H ₄
70	thien-2-yl
71	thien-3-yl
72	C ₆ H ₅ CH ₂
73	4- <i>t</i> -C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ CH ₂
74	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂
75	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂

76	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
77	$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
78	$2\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
79	$3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$
80	$3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
81	$3,5\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$
82	$4\text{-CF}_3\text{O-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$
83	$2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
84	$4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
85	$2\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
86	$2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
87	$2\text{-CH}_3\text{-4-Cl-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$
88	$2\text{-CH}_3\text{-5-F-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$
89	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
90	$\text{NC}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$
91	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$
92	$\text{F}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$
93	NCCH_2CH_2
94	ClCH_2CH_2
95	FCH_2CH_2
96	$\text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$
97	$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2$
98	$1,2,4\text{-triazol-1-yl-(CH}_2)_7\text{CH}_2$
99	$\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{CH}_2$
100	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
101	$1,2,4\text{-triazol-1-yl-CH}_2\text{CH}_2$

Table 2

Table 2 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is methyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed

5 in Table 1. Thus compound 1 of Table 2 is the same as compound 1 of Table 1 except

that in compound 1 of Table 2 R₁ is methyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 2 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 2 R₁ is methyl instead of ethyl.

Table 3

- 5 Table 3 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is *n*-propyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 3 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 3 R₁ is *n*-propyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 3 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 3 R₁ is *n*-propyl instead of ethyl.

Table 4

- 15 Table 4 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is 2,2,2-trifluoroethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 4 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 4 R₁ is 2,2,2-trifluoroethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 4 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 4 R₁ is 2,2,2-trifluoroethyl instead of ethyl.

Table 5

- 20 Table 5 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is cyanomethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 5 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 5 R₁ is cyanomethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 5 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 5 R₁ is cyanomethyl instead of ethyl.

Table 6

- 30 Table 6 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is acetylmethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 6 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 6 R₁ is acetylmethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 6 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 2 R₁ is acetylmethyl instead of ethyl.

Table 7

Table 7 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is methoxycarbonylmethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 7 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 7 R₁ is methoxycarbonylmethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 7 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 7 R₁ is methoxycarbonylmethyl instead of ethyl.

Table 8

Table 8 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is methoxycarbonylethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 8 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 8 R₁ is methoxycarbonylethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 8 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 8 R₁ is methoxycarbonylethyl instead of ethyl.

Table 9

Table 9 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is hydroxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 9 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 9 R₁ is hydroxymethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 9 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 9 R₁ is hydroxymethyl instead of ethyl.

Table 10

Table 10 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is hydroxyethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 10 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 10 R₁ is hydroxyethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 10 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 10 R₁ is hydroxyethyl instead of ethyl.

Table 11

Table 11 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is methoxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 11 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 11 R₁ is methoxymethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 11 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 11 R₁ is methoxymethyl instead of ethyl.

Table 12

Table 12 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is methylthiomethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 12 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 12 R₁ is methylthiomethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 12 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 12 R₁ is methylthiomethyl instead of ethyl.

Table 13

Table 13 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is ethoxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 13 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 13 R₁ is ethoxymethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 13 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 13 R₁ is ethoxymethyl instead of ethyl.

Table 14

Table 14 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is 2-methoxyethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 14 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 14 R₁ is 2-methoxyethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 14 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 14 R₁ is 2-methoxyethyl instead of ethyl.

Table 15

Table 15 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is 2-methylthioethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 15 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 15 R₁ is 2-methylthioethyl instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 15 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 15 R₁ is 2-methylthioethyl instead of ethyl.

Table 16

Table 16 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is methoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 16 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 16 R₁ is methoxy instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 16 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 16 R₁ is methoxy instead of ethyl.

Table 17

Table 17 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is ethoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 17 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 17 R₁ is ethoxy instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 17 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 17 R₁ is ethoxy instead of ethyl.

Table 18

Table 18 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is *n*-propoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 18 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 18 R₁ is *n*-propoxy instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 18 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 18 R₁ is *n*-propoxy instead of ethyl.

Table 19

Table 19 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is N, Y is CH, Z is H, R₁ is *n*-butoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values

listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 19 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 19 R_1 is *n*-butoxy instead of ethyl. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 19 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 19 R_1 is *n*-butoxy instead of ethyl.

5 Table 20

Table 20 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R_1 is ethyl, R_2 is hydrogen, R_3 and R_4 are both methyl and R_5 has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 20 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 20 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 20 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 20 Y is N instead of CH.

Table 21

Table 21 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R_1 is methyl, R_2 is hydrogen, R_3 and R_4 are both methyl and R_5 has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 21 is the same as compound 1 of Table 2 except that in compound 1 of Table 21 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 21 are the same as compounds 2 to 101 of Table 2, respectively, except that in the compounds of Table 21 Y is N instead of CH.

Table 22

Table 22 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R_1 is *n*-propyl, R_2 is hydrogen, R_3 and R_4 are both methyl and R_5 has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 22 is the same as compound 1 of Table 3 except that in compound 1 of Table 22 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 22 are the same as compounds 2 to 101 of Table 3, respectively, except that in the compounds of Table 22 Y is N instead of CH.

Table 23

Table 23 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R_1 is 2,2,2-trifluoroethyl, R_2 is hydrogen, R_3 and R_4 are both methyl and R_5 has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 23 is the same as compound 1 of Table 4 except that in compound 1 of Table 23 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 23 are the same as compounds 2 to 101 of Table 4, respectively, except that in the compounds of Table 23 Y is N instead of CH.

Table 24

Table 24 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is cyanomethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 24 is the same as compound 1 of Table 5 except that in compound 1 of Table 24 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 24 are the same as compounds 2 to 101 of Table 5, respectively, except that in the compounds of Table 24 Y is N instead of CH.

Table 25

Table 25 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is acetylmethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 25 is the same as compound 1 of Table 6 except that in compound 1 of Table 25 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 25 are the same as compounds 2 to 101 of Table 6, respectively, except that in the compounds of Table 25 Y is N instead of CH.

Table 26

Table 26 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is methoxycarbonylmethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 26 is the same as compound 1 of Table 7 except that in compound 1 of Table 26 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 26 are the same as compounds 2 to 101 of Table 7, respectively, except that in the compounds of Table 26 Y is N instead of CH.

Table 27

Table 27 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is methoxycarbonylethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 27 is the same as compound 1 of Table 8 except that in compound 1 of Table 27 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 27 are the same as compounds 2 to 101 of Table 8, respectively, except that in the compounds of Table 27 Y is N instead of CH.

Table 28

Table 28 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is hydroxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 28 is the same as compound 1 of

Table 9 except that in compound 1 of Table 28 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 28 are the same as compounds 2 to 101 of Table 9, respectively, except that in the compounds of Table 28 Y is N instead of CH.

Table 29

5 Table 29 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is hydroxethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 29 is the same as compound 1 of Table 10 except that in compound 1 of Table 29 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 29 are the same as compounds 2 to 101 of Table 10, respectively, except that in the compounds of Table 29 Y is N instead of CH.

Table 30

Table 30 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is methoxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 30 is the same as compound 1 of Table 11 except that in compound 1 of Table 30 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 30 are the same as compounds 2 to 101 of Table 11, respectively, except that in the compounds of Table 30 Y is N instead of CH.

Table 31

Table 31 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is methylthiomethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 31 is the same as compound 1 of Table 12 except that in compound 1 of Table 31 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 31 are the same as compounds 2 to 101 of Table 12, respectively, except that in the compounds of Table 31 Y is N instead of CH.

Table 32

Table 32 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is ethoxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 32 is the same as compound 1 of Table 13 except that in compound 1 of Table 32 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 32 are the same as compounds 2 to 101 of Table 13, respectively, except that in the compounds of Table 32 Y is N instead of CH.

Table 33

Table 33 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is 2-methoxyethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 33 is the same as compound 1 of Table 14 except that in compound 1 of Table 33 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 33 are the same as compounds 2 to 101 of Table 14, respectively, except that in the compounds of Table 33 Y is N instead of CH.

Table 34

Table 34 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is 2-methylthioethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 34 is the same as compound 1 of Table 15 except that in compound 1 of Table 34 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 34 are the same as compounds 2 to 101 of Table 15, respectively, except that in the compounds of Table 34 Y is N instead of CH.

Table 35

Table 35 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is methoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 35 is the same as compound 1 of Table 16 except that in compound 1 of Table 35 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 35 are the same as compounds 2 to 101 of Table 16, respectively, except that in the compounds of Table 35 Y is N instead of CH.

Table 36

Table 36 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is ethoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 36 is the same as compound 1 of Table 17 except that in compound 1 of Table 36 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 36 are the same as compounds 2 to 101 of Table 17, respectively, except that in the compounds of Table 36 Y is N instead of CH.

Table 37

Table 37 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is *n*-propoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 37 is the same as compound 1 of

Table 18 except that in compound 1 of Table 37 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 37 are the same as compounds 2 to 101 of Table 18, respectively, except that in the compounds of Table 37 Y is N instead of CH.

Table 38

- 5 Table 38 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X and Y are both N, Z is H, R₁ is *n*-butoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 38 is the same as compound 1 of Table 19 except that in compound 1 of Table 38 Y is N instead of CH. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 38 are the same as compounds 2 to 101 of Table 19, respectively, except that in the compounds of Table 38 Y is N instead of CH.

Table 39

- Table 39 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is ethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 39 is the same as compound 1 of Table 1 except that in compound 1 of Table 39 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 39 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 39 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 40

- 20 Table 40 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is methyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 40 is the same as compound 1 of Table 2 except that in compound 1 of Table 40 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 40 are the same as compounds 2 to 101 of Table 2, respectively, except that in the compounds of Table 40 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 41

- Table 41 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is *n*-propyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 41 is the same as compound 1 of Table 3 except that in compound 1 of Table 41 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 41 are the same as compounds 2 to 101 of Table

3, respectively, except that in the compounds of Table 41 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 42

Table 42 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is 2,2,2-trifluoroethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 42 is the same as compound 1 of Table 4 except that in compound 1 of Table 42 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 42 are the same as compounds 2 to 101 of Table 4, respectively, except that in the compounds of Table 42 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 43

Table 43 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is cyanomethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 43 is the same as compound 1 of Table 5 except that in compound 1 of Table 43 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 43 are the same as compounds 2 to 101 of Table 5, respectively, except that in the compounds of Table 43 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 44

Table 44 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is acetylmethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 44 is the same as compound 1 of Table 6 except that in compound 1 of Table 44 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 44 are the same as compounds 2 to 101 of Table 6, respectively, except that in the compounds of Table 44 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 45

Table 45 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is methoxycarbonylmethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 45 is the same as compound 1 of Table 7 except that in compound 1 of Table 45 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 45 are the same as compounds 2 to 101 of

Table 7, respectively, except that in the compounds of Table 45 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 46

Table 46 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is methoxycarbonylethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 46 is the same as compound 1 of Table 8 except that in compound 1 of Table 46 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 46 are the same as compounds 2 to 101 of Table 8, respectively, except that in the compounds of Table 46 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 47

Table 47 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is hydroxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 47 is the same as compound 1 of Table 9 except that in compound 1 of Table 47 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 47 are the same as compounds 2 to 101 of Table 9, respectively, except that in the compounds of Table 47 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 48

Table 48 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is hydroxyethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 48 is the same as compound 1 of Table 10 except that in compound 1 of Table 48 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 48 are the same as compounds 2 to 101 of Table 10, respectively, except that in the compounds of Table 48 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 49

Table 49 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is methoxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 49 is the same as compound 1 of Table 11 except that in compound 1 of Table 49 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 49 are the same as compounds 2 to

101 of Table 11, respectively, except that in the compounds of Table 49 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 50

Table 50 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is methylthiomethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 50 is the same as compound 1 of Table 12 except that in compound 1 of Table 50 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 50 are the same as compounds 2 to 101 of Table 12, respectively, except that in the compounds of Table 50 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 51

Table 51 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is ethoxymethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 51 is the same as compound 1 of Table 13 except that in compound 1 of Table 51 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 51 are the same as compounds 2 to 101 of Table 13, respectively, except that in the compounds of Table 51 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 52

Table 52 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is 2-methoxyethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 52 is the same as compound 1 of Table 14 except that in compound 1 of Table 52 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 52 are the same as compounds 2 to 101 of Table 14, respectively, except that in the compounds of Table 52 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 53

Table 53 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is 2-methylthioethyl, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 53 is the same as compound 1 of Table 15 except that in compound 1 of Table 53 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 53 are the same as compounds 2 to

101 of Table 15, respectively, except that in the compounds of Table 53 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 54

Table 54 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is methoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 54 is the same as compound 1 of Table 16 except that in compound 1 of Table 54 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 54 are the same as compounds 2 to 101 of Table 1, respectively, except that in the compounds of Table 16 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 55

Table 55 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is ethoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 55 is the same as compound 1 of Table 17 except that in compound 1 of Table 55 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 55 are the same as compounds 2 to 101 of Table 17, respectively, except that in the compounds of Table 55 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 56

Table 56 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is *n*-propoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 56 is the same as compound 1 of Table 18 except that in compound 1 of Table 56 Y is N instead of CH and X is CH instead of N. Similarly, compounds 2 to 101 of Table 56 are the same as compounds 2 to 101 of Table 18, respectively, except that in the compounds of Table 56 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Table 57

Table 57 consists of 101 compounds of the general formula (1), where X is CH, Y is N, Z is H, R₁ is *n*-butoxy, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. Thus compound 1 of Table 57 is the same as compound 1 of Table 19 except that in compound 1 of Table 57 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Similarly, compounds 2 to 101 of Table 57 are the same as compounds 2 to 101 of Table

19, respectively, except that in the compounds of Table 57 Y is N instead of CH and X is CH instead of N.

Tables 58 to 76

Tables 58 to 76 each consist of 101 compounds of the general formula (1) where X is N,
5 Y is CCl, Z is H, R₁ is as defined in Tables 1 to 19, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. These tables are the same as Tables 1 to 19 (i.e. Table 58 is the same as Table 1, Table 59 is the same as Table 2, etc.), except that in each of Tables 58 to 76 Y is CCl instead of CH. R₁ in Tables 58 to 76 has the value corresponding to its value in Tables 1 to 19, respectively (i.e. Table 58 has the same
10 value of R₁ as Table 1, Table 59 has the same value of R₁ as Table 2, etc.).

Tables 77 to 95

Tables 77 to 95 each consist of 101 compounds of the general formula (1) where X is N,
Y is CBr, Z is H, R₁ is as defined in Tables 1 to 19, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both
15 methyl and R₅ has the values listed in Table 1. These tables are the same as Tables 1 to 19 (i.e. Table 77 is the same as Table 1, Table 78 is the same as Table 2, etc.), except that in each of Tables 77 to 95 Y is CBr instead of CH. R₁ in Tables 77 to 95 has the value corresponding to its value in Tables 1 to 19, respectively (i.e. Table 77 has the same value of R₁ as Table 1, Table 78 has the same value of R₁ as Table 2, etc.).

Tables 96 to 114

20 Tables 96 to 114 each consist of 101 compounds of the general formula (1) where X is N, Y is CCN, Z is H, R₁ is as defined in Tables 1 to 19, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. These tables are the same as Tables 1 to 19 (i.e. Table 96 is the same as Table 1, Table 97 is the same as Table 2, etc.), except that in each of Tables 96 to 114 Y is CCN instead of CH. R₁ in Tables 96 to 114 has the value
25 corresponding to its value in Tables 1 to 19, respectively (i.e. Table 96 has the same value of R₁ as Table 1, Table 97 has the same value of R₁ as Table 2, etc.).

Tables 115 to 133

Tables 115 to 133 each consist of 101 compounds of the general formula (1) where X is N, Y is CBr, Z is Br, R₁ is as defined in Tables 1 to 19, R₂ is hydrogen, R₃ and R₄ are
30 both methyl and R₅ has the values listed in Table 1. These tables are the same as Tables 1 to 19 (i.e. Table 115 is the same as Table 1, Table 116 is the same as Table 2, etc.),

TABLE 115 TO 133

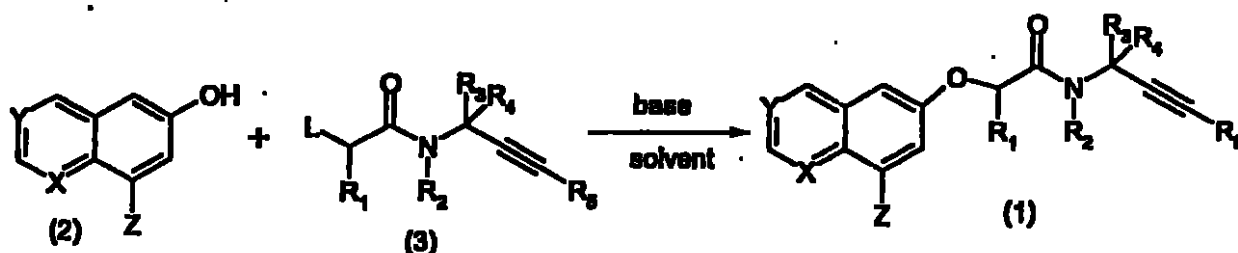
R_1 in Tables 115 to 133 has the value corresponding to its value in Tables 1 to 19, respectively (i.e. Table 115 has the same value of R_1 as Table 1, Table 116 has the same value of R_1 as Table 2, etc.).

Tables 134 to 152

- 5 Tables 134 to 152 each consist of 101 compounds of the general formula (1) where X is N-oxide, Y is CH, Z is H, R_1 is as defined in Tables 1 to 19, R_2 is hydrogen, R_3 and R_4 are both methyl and R_5 has the values listed in Table 1. These tables are the same as Tables 1 to 19 (i.e. Table 134 is the same as Table 1, Table 135 is the same as Table 2, etc.), except that in each of Tables 134 to 152 X is the N-oxide instead of N. R_1 in Tables 10 134 to 152 has the value corresponding to its value in Tables 1 to 19, respectively (i.e. Table 134 has the same value of R_1 as Table 1, Table 135 has the same value of R_1 as Table 2, etc.).

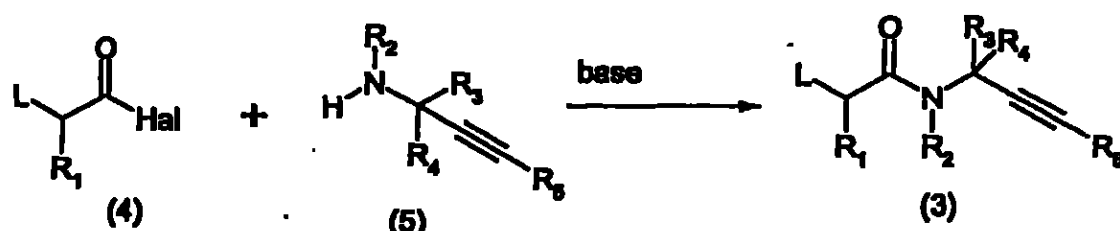
- The compounds of formula (1) may be prepared as outlined in Schemes 1 to 10 below in which X, Y, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meanings given above, R is C_{1-4} 15 alkyl, R_6 is straight-chain C_{1-4} alkyl, R_7 and R_8 are independently H or C_{1-4} alkyl, L is a leaving group such as a halide, for example iodide, an alkyl or aryl sulphonyloxy group, for example methylsulphonyloxy and tosyloxy or a triflate, Hal is halogen, R_a is hydrogen or C_{1-3} alkyl, R_b is hydrogen or C_{1-3} alkyl, provided that the total number of carbon atoms in R_a and R_b do not exceed three, R_c is C_{1-4} alkyl, optionally substituted benzyl or 20 optionally substituted thienylmethyl and R_d has the meaning ascribed to it in the text.

- As shown in Scheme 1, the compounds of general formula (1) may be prepared by reacting a compound of the general formula (2) with a compound of the general formula (3) in the presence of a base in a suitable solvent. Typical solvents include *N,N*-dimethylformamide and *N*-methylpyrrolidin-2-one. Suitable bases include potassium carbonate, 25 sodium hydride or diisopropylethylamine.



Scheme 1

As shown in Scheme 2, compounds of the general formula (3) may be prepared by reacting an amine of the general formula (5) with an acid halide of the general formula (4), or the corresponding acid anhydride, in the presence of a suitable inorganic or organic base, such as potassium carbonate or diisopropylethylamine, in a solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran.

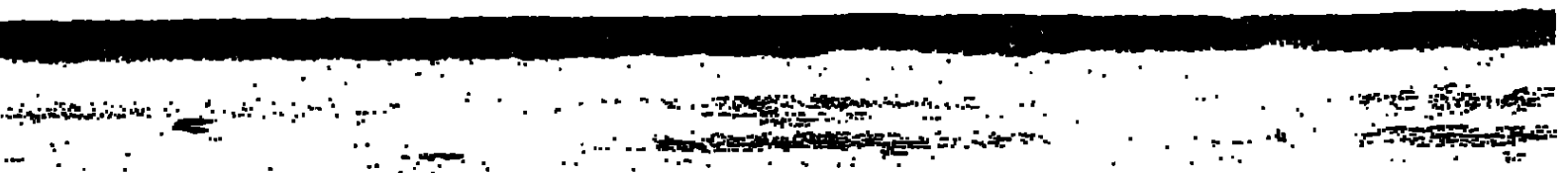
Scheme 2

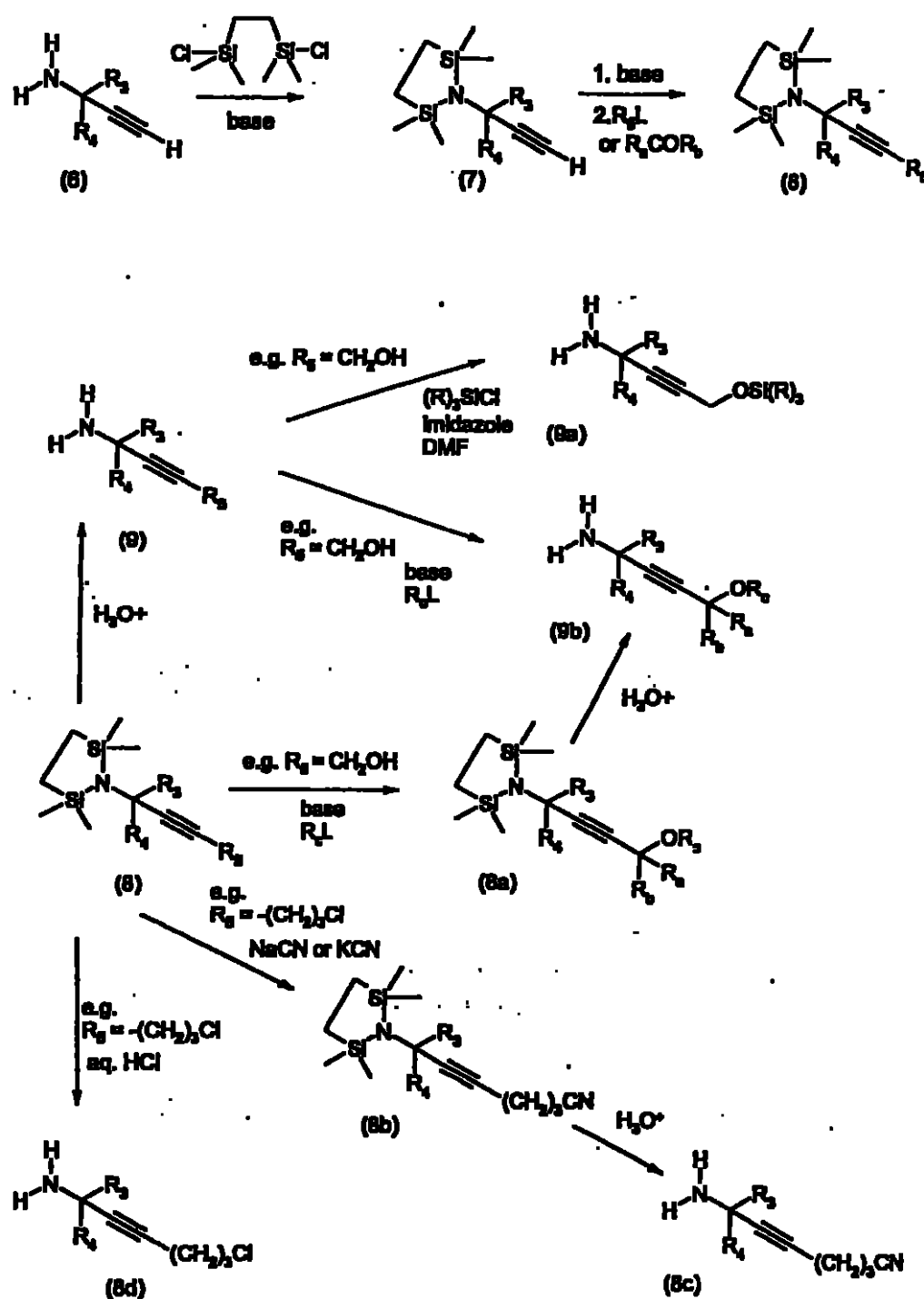
As shown in Scheme 3, amines of the general formula (5), wherein R_2 is H, correspond to amines of the general formula (9) and may be prepared by alkylation of a silyl-protected aminoalkyne of the general formula (7) using a suitable base, such as *n*-butyl lithium, followed by reaction with a suitable alkylating reagent R_5L , such as an alkyl iodide, for example, methyl iodide, to form an alkylated compound of the general formula (8). In a similar procedure, a silyl-protected aminoalkyne of the general formula (7) may be reacted with a carbonyl derivative R_6COR_6 , for example formaldehyde, using a suitable base, such as *n*-butyl lithium, to provide an aminoalkyne (8) containing a hydroxyalkyl moiety. The silyl protecting group may then be removed from a compound of the general formula (8) with, for example, an aqueous acid to form an aminoalkyne of the general formula (9). Aminoalkynes of the general formula (9) may be further derivatised, for instance when R_5 is a hydroxyalkyl group, for example, by reacting a compound of the general formula (9) with a silylating agent $(\text{R})_3\text{SiCl}$, for example *t*-butyldimethylsilyl chloride, to give a derivative silylated on oxygen of the general formula (9a). In addition, a compound of the general formula (9) may be treated with a base, such as sodium hydride or potassium *bis*(trimethylsilyl)amide followed by a compound R_6L to give a compound of the general formula (9b). In an alternative sequence, a compound of general formula (8) may be treated with a base, such as sodium or potassium *bis*(trimethylsilyl)amide, followed by a compound R_6L , where L represents

hydrogen or a halogen or a sulfonate ester, such as OSO_2Me , or OSO_2Ar , where Ar is a phenyl, for example, or a tolyl, for example, group.

iodide, to give, compounds of the general formula (8a), which after removal of the silyl protecting group, gives compounds of the general formula (9b).

Compounds of general formula (8), where R_3 is, for example, 3-chloropropyl can be reacted with a metal cyanide salt, such as sodium cyanide, to give compounds of
5 general formula (8b), which can then be hydrolysed, with for example an aqueous acid, to give the amines of general formula (8c). Compounds of general formula (8), where R_3 is, for example, 3-chloropropyl can be hydrolysed, with for example an aqueous acid, to give amines of general formula (8d).



Scheme 3

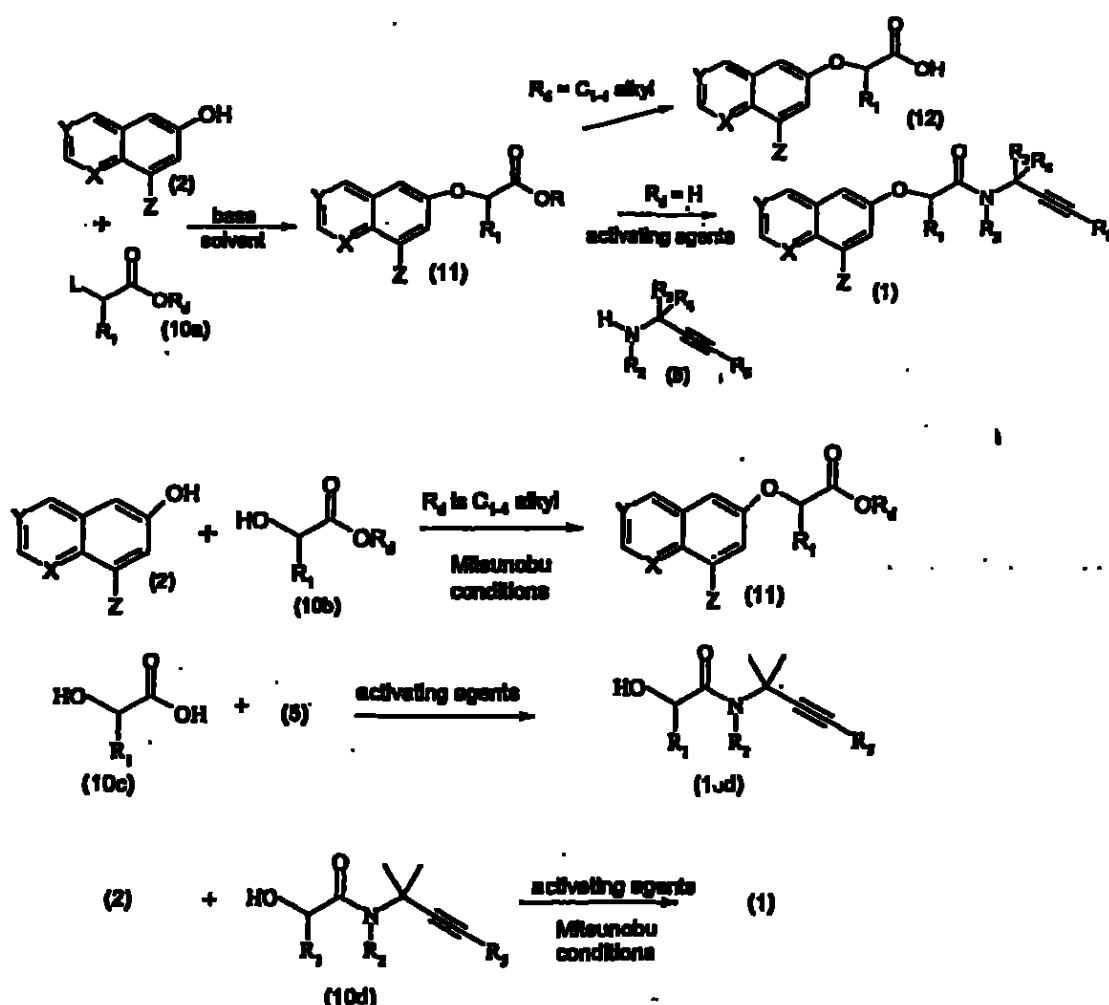
Silyl-protected aminoalkynes of the general formula (7) may be obtained by
 5 reacting amines of general formula (6) with 1,2-bis-(chlorodimethylsilyl)ethane in the
 presence of a suitable base, such as a tertiary organic amine base, for example,
 triethylamine.

Amines of the general formula (6) are either commercially available or may be prepared by standard literature methods (see, for example, IIP-A-0834498).

Alternatively, as shown in Scheme 4, compounds of the general formula (1) may be prepared by condensing a compound of the general formula (11), wherein R is H with an amine of the general formula (5) using suitable activating reagents such as 1-hydroxybenzotriazole and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethyl-carbodiimide hydrochloride.

Where R₂ is other than hydrogen, the R₂ group may be introduced into an aminoalkyne of the general formula (9) by known techniques to form an amine of the general formula (5).

10 Scheme 4



Compounds of the general formula (12) may be prepared by the hydrolysis of the corresponding esters of general formula (11), wherein R₄ is C₁₋₄ alkyl, using known techniques. The esters of the general formula (11), wherein R₄ is C₁₋₄ alkyl and also acids

of the general formula (11), wherein R_4 is H, may be prepared by reacting a compound of the general formula (2) with an ester or acid of the general formula (10a) in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate or sodium hydride, in a suitable solvent, such as *N,N*-dimethylformamide. The esters or acids of the general formula (10a) are
5 either commercially available or may be prepared by standard literature methods from commercially available materials.

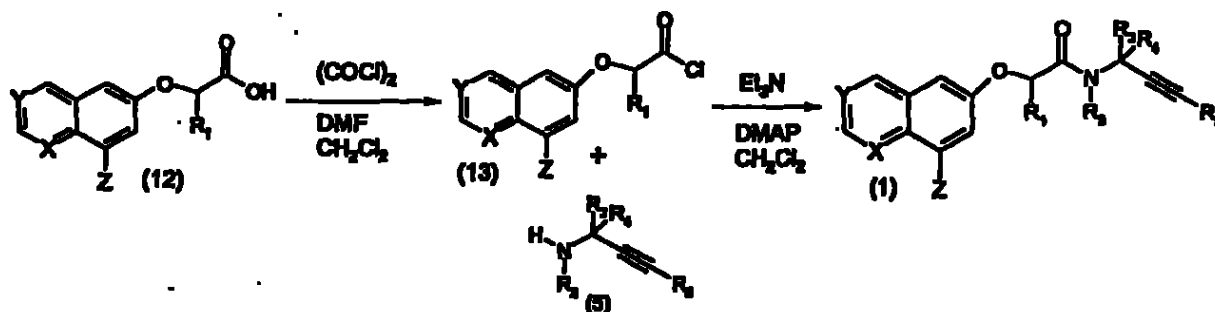
Alternatively, as shown in Scheme 4, compounds of the general formula (11) may be prepared under Mitsunobu conditions by reacting a compound of the general formula (2) with a compound of the general formula (10b), wherein R_4 is C_{1-4} alkyl, using a
10 phosphine, such as triphenyl phosphine, and an azoester, such as diethyl azodicarboxylate.

Similarly, compounds of the general formula (1) may be prepared by reacting a compound of general formula (10d) with a compound of the general formula (2) under Mitsunobu conditions using a phosphine, such as triphenyl phosphine, and an azoester,
15 such as diethyl azodicarboxylate. Compounds of general formula (10d) may be prepared from a compound of general formula (10c) and an amine of general formula (5) using suitable activating reagents such as 1-hydroxybenzotriazole and *N*-(3-dimethylamino-propyl)-*N*-ethyl-carbodiimide hydrochloride. Compounds (10b) and (10c) are either known compounds or may be made from known compounds.

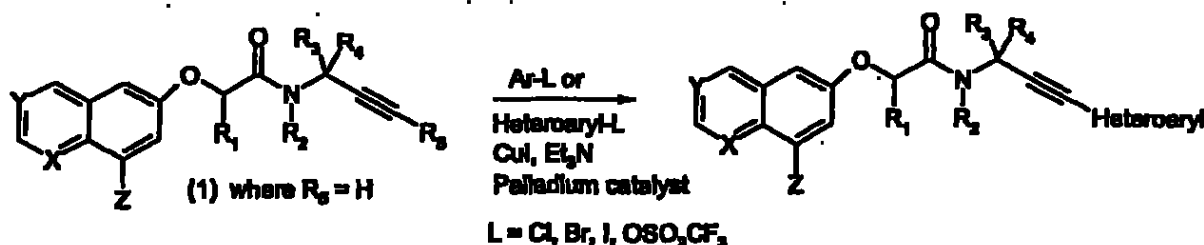
20 In another method, the compounds of the general formula (1) may be prepared by reacting an acid halide of the general formula (13) with an amine of the general formula (5) in a suitable solvent, such as dichloromethane, in the presence of a tertiary amine, such as triethylamine, and an activating agent, such as 4-dimethylaminopyridine.

As shown in Scheme 5, an acid halide of the general formula (13) may be
25 prepared by chlorinating a compound of the general formula (12) with a suitable chlorinating agent, such as oxalyl chloride, in a suitable solvent, such as dichloromethane, and in the presence of, for example, *N,N*-dimethylformamide. The compounds of the general formula (12) correspond to the compounds of general formula (11), wherein R is H.

- 30 -

Scheme 5

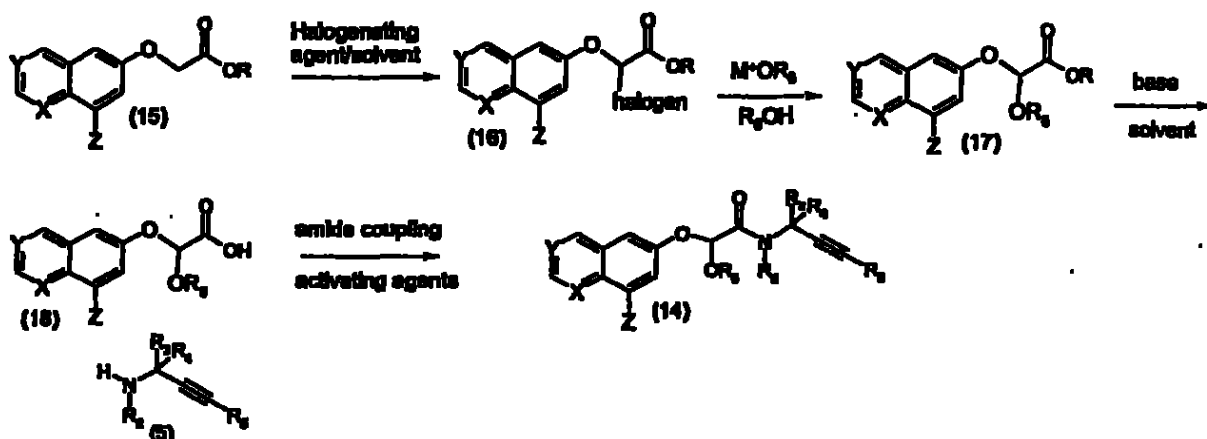
As shown in Scheme 6, compounds of the general formula (1), wherein R_5 is H, may be reacted under Sonogashira conditions with, for example, optionally substituted phenyl or thienyl chlorides, bromides, iodides or triflates to form substituted phenyl or thienyl compounds of general formula (1), wherein R_5 is an optionally substituted phenyl or thienyl group. A suitable palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0).

Scheme 6

Compounds of the general formula (1) wherein R_1 is straight-chain C_{1-4} alkoxy, such as compounds of the general formula (14) wherein R_6 is as defined above, may be prepared as shown in Scheme 7. Thus, esters of the formula (15) may be halogenated to give haloesters of the general formula (16), by treatment with a suitable halogenating agent, such as N-bromosuccinimide, in a suitable solvent such as carbon tetrachloride, at between ambient temperature and the reflux temperature of the solvent. The haloesters of the general formula (16) can be reacted with an alkali metal compound M^+OR_6 , where M is suitably sodium or potassium in, for example, an alcohol R_6OH as solvent, at between 0°C and 40°C , preferably at ambient temperature, to give compounds of the general formula (17). The esters (17) can be hydrolysed to acids of the general formula (18), by treatment with an alkali metal hydroxide, such as sodium hydroxide, in an aqueous

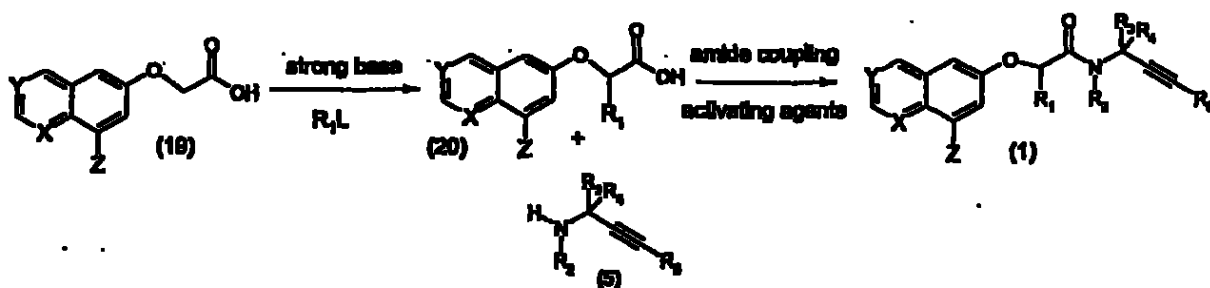
A carboxylic acid of the general formula (18) can be condensed with an amine of the general formula (5) to give a compound of the general formula (14), where R_6 is as defined above, using suitable activating reagents such as 1-hydroxybenzotriazole and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride.

5 Scheme 7



Compounds of the general formula (1), wherein R_1 is C_{1-4} alkyl, C_{3-4} alkenyl, C_{3-4} alkynyl, or an alkoxyalkyl group where the total number of carbon atoms is 2 or 3, may be prepared as shown in Scheme 8. Thus, the substituted acetic acid (19) may be treated with at least two equivalents of a base, such as lithium diisopropylamide, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature between -78°C and ambient temperature, with an alkylating agent such as R_1L to give carboxylic acids of the general formula (20) upon acidification.

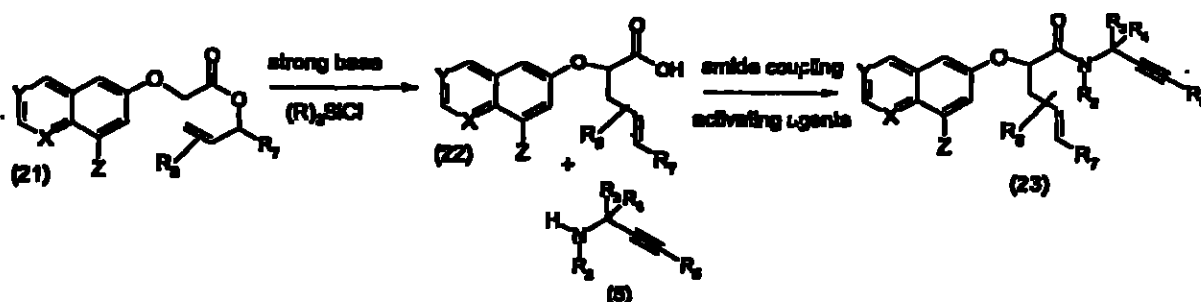
15 Scheme 8



As shown in Scheme 9, compounds of the general formula (1), where R_1 is a C_{3-6} alkenyl group, may be prepared from esters of the general formula (21), wherein R_7 and R_8 are as defined above. Esters of the general formula (21) are treated with a strong base, such as lithium *tert*-(trimethylsilyl)amide, at between -78°C and ambient temperature, with an alkylating agent.

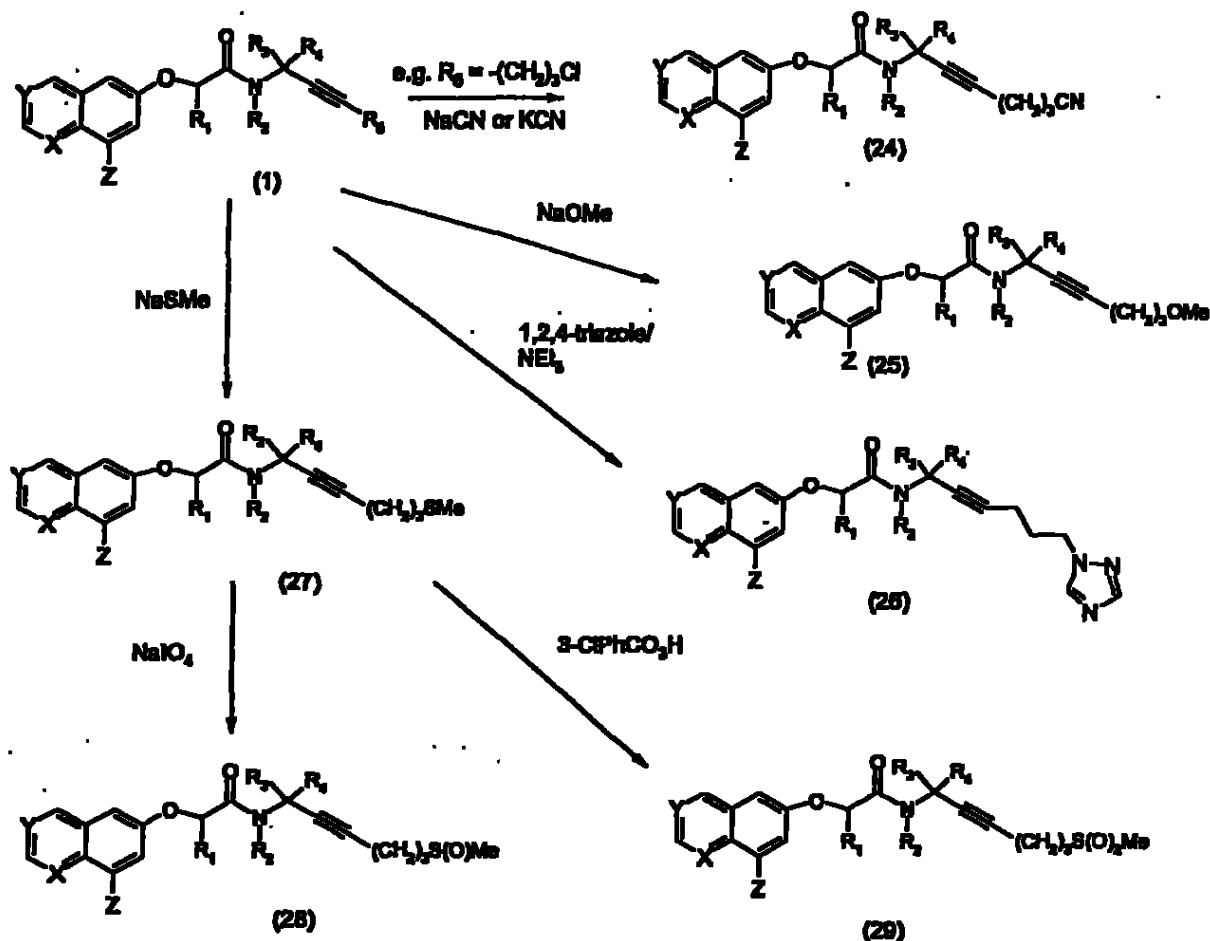
preferably at -78°C , and then reacted with a trialkylsilyl chloride $(\text{R})_3\text{SiCl}$, such as trimethylsilyl chloride, or trialkylsilyl triflate $(\text{R})_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$, and allowed to warm to ambient temperature. The resultant acids of the general formula (22) obtained after hydrolysis can be condensed with amines of the general formula (5) to give the compounds of the general formula (23), using suitable activating reagents such as 1-hydroxy-

Scheme 9



As shown in Scheme 10, compounds of general formula (1), where R_5 is for example 3-chloropropyl, can be reacted with various nucleophiles such as a metal cyanide salt, for example sodium cyanide, to give compounds of general formula (24), with metal alkoxides, for example sodium methoxide, to give compounds of general formula (25), with 1,2,4-triazole in the presence of base such as triethylamine to give compounds of general formula (26) and with metal thioalkoxides, for example sodium methanethiolate, to give compounds of general formula (27). Compounds of general formula (27) can be treated with oxidising agents such as sodium periodate, to give sulfoxides of general formula (28), or with oxidising agents such as 3-chloroperbenzoic acid, to give sulphones of general formula (29).

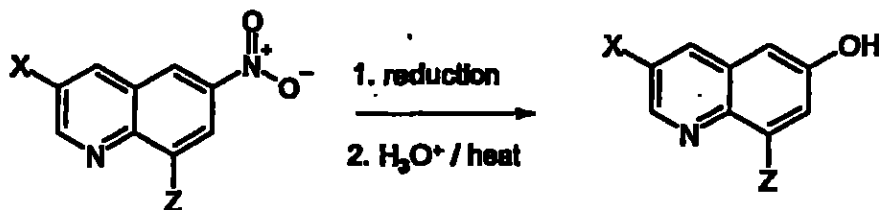
Scheme 10



Methods for the preparation of optionally substituted hydroxyquinolines or substituted quinolines suitable for transformation to optionally substituted hydroxyquinolines may be found in the literature, e.g. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. G. Jones, John Wiley, Interscience, London and references cited therein.

For example, as shown in Scheme 11, 6-nitroquinolines optionally substituted in the 3 or 8 or 3 and 8 positions may be reduced to the corresponding optionally substituted 6-aminoquinolines. These aminoquinolines may then be hydrolysed, for example using a strong aqueous acid such as sulphuric, phosphoric or hydrochloric acid, to the corresponding optionally substituted 6-hydroxyquinolines.

Scheme 11



e.g. X = H, halo
Z = H, halo, alkyl, alkoxy, etc.

Methods for the preparation of optionally substituted hydroxyquinazolines or substituted quinazolines suitable for transformation to substituted hydroxyquinazolines may be found in the literature, e.g. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. D. J. Brown, John Wiley, Interscience, London and references cited therein.

Other compounds of the invention may be prepared by transforming the substituents in the compounds of the general formula (1) using known procedures e.g. by the alkylation of compounds of the general formula (1), wherein R₂ is H or R₅ is H.

The compounds of formula (1) are active fungicides and may be used to control one or more of the following pathogens: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) on rice and wheat and other *Pyricularia* spp. on other hosts; *Puccinia trititica* (or *recondita*), *Puccinia striiformis* and other rusts on wheat, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* and other rusts on barley, and rusts on other hosts (for example turf, rye, coffee, pears, apples, peanuts, sugar beet, vegetables and ornamental plants); *Erysiphe cichoracearum* on cucurbits (for example melon); *Blumeria* (or *Erysiphe*) *graminis* (powdery mildew) on barley, wheat, rye and turf and other powdery mildews on various hosts, such as *Sphaerotheca macularis* on hops, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) on cucurbits (for example cucumber), *Leveillula taurica* on tomatoes, aubergine and green pepper, *Podosphaera leucotricha* on apples and *Uncinula necator* on vines; *Cochliobolus* spp., *Helminthosporium* spp., *Drechslera* spp. (*Pyrenophora* spp.), *Rhynchosporium* spp., *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) and *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagonaspora nodorum* or *Septoria nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* and *Gaeumannomyces graminis* on cereals (for example wheat, barley, rye), turf and other hosts; *Cercospora arachidicola* and *Cercosporidium personatum* on peanuts and other *Cercospora* spp. on other hosts, for example sugar beet, bananas, soya beans and rice; *Botrytis cinerea* (grey mould) on tomatoes, strawberries, vegetables, vines and other hosts

and other *Botrytis* spp. on other hosts; *Alternaria* spp. on vegetables (for example carrots), oil-seed rape, apples, tomatoes, potatoes, cereals (for example wheat) and other hosts; *Venturia* spp. (including *Venturia inaequalis* (scab)) on apples, pears, stone fruit, tree nuts and other hosts; *Cladosporium* spp. on a range of hosts including cereals (for example wheat) and tomatoes; *Monilinia* spp. on stone fruit, tree nuts and other hosts;

5 *Didymella* spp. on tomatoes, turf, wheat, cucurbits and other hosts; *Phoma* spp. on oil-seed rape, turf, rice, potatoes, wheat and other hosts; *Aspergillus* spp. and *Aureobasidium* spp. on wheat, lumber and other hosts; *Ascochyta* spp. on peas, wheat, barley and other hosts; *Stemphylium* spp. (*Pleospora* spp.) on apples, pears, onions and

10 other hosts; summer diseases (for example bitter rot (*Glomerella cingulata*), black rot or frog-eye leaf spot (*Botryosphaeria obtusa*), Brooks fruit spot (*Mycosphaerella pomi*), Cedar apple rust (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), sooty blotch (*Gloeodes pomigena*), flyspeck (*Schizothyrium pomi*) and white rot (*Botryosphaeria dothidea*)) on apples and pears; *Plasmopara viticola* on vines; other downy mildews, such as *Bremia*

15 *lactucae* on lettuce, *Peronospora* spp. on soybeans, tobacco, onions and other hosts, *Pseudoperonospora humuli* on hops and *Pseudoperonospora cubensis* on cucurbits; *Pythium* spp. (including *Pythium ultimum*) on turf and other hosts; *Phytophthora infestans* on potatoes and tomatoes and other *Phytophthora* spp. on vegetables, strawberries, avocado, pepper, ornamentals, tobacco, cocoa and other hosts;

20 *Thanatephorus cucumeris* on rice and turf and other *Rhizoctonia* spp. on various hosts such as wheat and barley, peanuts, vegetables, cotton and turf; *Sclerotinia* spp. on turf, peanuts, potatoes, oil-seed rape and other hosts; *Sclerotium* spp. on turf, peanuts and other hosts; *Gibberella fujikuroi* on rice; *Colletotrichum* spp. on a range of hosts including turf, coffee and vegetables; *Laetisaria fuciformis* on turf; *Mycosphaerella* spp. on bananas,

25 peanuts, citrus, pecans, papaya and other hosts; *Diaporthe* spp. on citrus, soybean, melon, pears, lupin and other hosts; *Elsinoe* spp. on citrus, vines, olives, pecans, roses and other hosts; *Verticillium* spp. on a range of hosts including hops, potatoes and tomatoes; *Pyrenopeziza* spp. on oil-seed rape and other hosts; *Oncobasidium theobromae* on cocoa causing vascular streak dieback; *Fusarium* spp., *Typhula* spp., *Microdochium nivale*,

30 *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. and *Claviceps purpurea* on a variety of hosts but particularly wheat, barley, turf and maize; *Ramularia* spp. on sugar beet, barley and other hosts; post-harvest diseases particularly of fruit (for example *Penicillium digitatum*,

Penicillium italicum and *Trichoderma viride* on oranges, *Colletotrichum musae* and *Gloeosporium musarum* on bananas and *Botrytis cinerea* on grapes); other pathogens on vines, notably *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* and *Stereum hirsutum*; other pathogens on trees (for example

5 *Lophodermium seeditiosum*) or lumber, notably *Cephalosporium fragrans*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostoma piceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergii* and *Aureobasidium pullulans*; and fungal vectors of viral diseases (for example *Polymyxa graminis* on cereals as the vector of barley yellow mosaic virus (BYMV) and *Polymyxa betae* on sugar beet as

10 the vector of rhizomania).

The compounds of formula (I) show particularly good activity against the Oomycete class of pathogens such as *Phytophthora infestans*, *Plasmopara* species, e.g. *Plasmopara viticola* and *Pythium* species e.g. *Pythium ultimum*.

A compound of formula (1) may move acropetally, basipetally or locally in plant

15 tissues to be active against one or more fungi. Moreover, a compound of formula (1) may be volatile enough to be active in the vapour phase against one or more fungi on the plant.

The invention therefore provides a method of combating or controlling phytopathogenic fungi which comprises applying a fungicidally effective amount of a compound of formula (1), or a composition containing a compound of formula (1), to a

20 plant, to a seed of a plant, to the locus of the plant or seed or to soil or any other plant growth medium, e.g. nutrient solution.

The term "plant" as used herein includes seedlings, bushes and trees. Furthermore, the fungicidal method of the invention includes protectant, curative, systemic, eradicator and antispore treatments.

25 The compounds of formula (1) are preferably used for agricultural, horticultural and turfgrass purposes in the form of a composition.

In order to apply a compound of formula (1) to a plant, to a seed of a plant, to the locus of the plant or seed or to soil or any other growth medium, a compound of formula (1) is usually formulated into a composition which includes, in addition to the compound

30 of formula (1), a suitable inert diluent or carrier and, optionally, a surface active agent (SFA). SFAs are chemicals which are able to modify the properties of an interface (for example, liquid/solid, liquid/air or liquid/liquid interfaces) by lowering the interfacial

tension and thereby leading to changes in other properties (for example dispersion, emulsification and wetting). It is preferred that all compositions (both solid and liquid formulations) comprise, by weight, 0.0001 to 95%, more preferably 1 to 85%, for example 5 to 60%, of a compound of formula (1). The composition is generally used for the control of fungi such that a compound of formula (1) is applied at a rate of from 0.1 g to 10 kg per hectare, preferably from 1 g to 6 kg per hectare, more preferably from 1 g to 1 kg per hectare.

When used in a seed dressing, a compound of formula (1) is used at a rate of 0.0001 g to 10 g (for example 0.001 g or 0.05 g), preferably 0.005 g to 10 g, more preferably 0.005 g to 4 g, per kilogram of seed.

In another aspect the present invention provides a fungicidal composition comprising a fungicidally effective amount of a compound of formula (1) and a suitable carrier or diluent therefor.

In a still further aspect the invention provides a method of combating and controlling fungi at a locus, which comprises treating the fungi, or the locus of the fungi with a fungicidally effective amount of a composition comprising a compound of formula (1).

The compositions can be chosen from a number of formulation types, including dustable powders (DP), soluble powders (SP), water soluble granules (SG), water dispersible granules (WG), wettable powders (WP), granules (GR) (slow or fast release), soluble concentrates (SL), oil miscible liquids (OL), ultra low volume liquids (UL), emulsifiable concentrates (EC), dispersible concentrates (DC), emulsions (both oil in water (EW) and water in oil (EO)), micro-emulsions (ME), suspension concentrates (SC), aerosols, fogging/smoke formulations, capsule suspensions (CS) and seed treatment formulations. The formulation type chosen in any instance will depend upon the particular purpose envisaged and the physical, chemical and biological properties of the compound of formula (1).

Dustable powders (DP) may be prepared by mixing a compound of formula (1) with one or more solid diluents (for example natural clays, kaolin, pyrophyllite, bentonite, alumina, montmorillonite, kieselguhr, chalk, diatomaceous earths, calcium phosphates, calcium and magnesium carbonates, sulphur, lime, flours, talc and other

organic and inorganic solid carriers) and mechanically grinding the mixture to a fine powder.

Soluble powders (SP) may be prepared by mixing a compound of formula (1) with one or more water-soluble inorganic salts (such as sodium bicarbonate, sodium carbonate or magnesium sulphate) or one or more water-soluble organic solids (such as a polysaccharide) and, optionally, one or more wetting agents, one or more dispersing agents or a mixture of said agents to improve water dispersibility/solubility. The mixture is then ground to a fine powder. Similar compositions may also be granulated to form water soluble granules (SG).

Wettable powders (WP) may be prepared by mixing a compound of formula (1) with one or more solid diluents or carriers, one or more wetting agents and, preferably, one or more dispersing agents and, optionally, one or more suspending agents to facilitate the dispersion in liquids. The mixture is then ground to a fine powder. Similar compositions may also be granulated to form water dispersible granules (WG).

Granules (GR) may be formed either by granulating a mixture of a compound of formula (1) and one or more powdered solid diluents or carriers, or from pre-formed blank granules by absorbing a compound of formula (1) (or a solution thereof, in a suitable agent) in a porous granular material (such as pumice, attapulgite clays, fuller's earth, kieselguhr, diatomaceous earths or ground corn cobs) or by adsorbing a compound of formula (1) (or a solution thereof, in a suitable agent) on to a hard core material (such as sands, silicates, mineral carbonates, sulphates or phosphates) and drying if necessary. Agents which are commonly used to aid absorption or adsorption include solvents (such as aliphatic and aromatic petroleum solvents, alcohols, ethers, ketones and esters) and sticking agents (such as polyvinyl acetates, polyvinyl alcohols, dextrans, sugars and vegetable oils). One or more other additives may also be included in granules (for example an emulsifying agent, wetting agent or dispersing agent).

Dispersible Concentrates (DC) may be prepared by dissolving a compound of formula (1) in water or an organic solvent, such as a ketone, alcohol or glycol ether. These solutions may contain a surface active agent (for example to improve water dilution or prevent crystallisation in a spray tank).

Emulsifiable concentrates (EC) or oil-in-water emulsions (EW) may be prepared by dissolving a compound of formula (1) in an organic solvent (optionally containing one

or more wetting agents, one or more emulsifying agents or a mixture of said agents).

Suitable organic solvents for use in ECs include aromatic hydrocarbons (such as alkylbenzenes or alkylnaphthalenes, exemplified by SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 and SOLVESSO 200; SOLVESSO is a Registered Trade Mark), ketones (such as cyclohexanone or methylcyclohexanone), alcohols (such as benzyl alcohol, furfuryl alcohol or butanol), *N*-alkylpyrrolidones (such as *N*-methylpyrrolidone or *N*-octylpyrrolidone), dimethyl amides of fatty acids (such as C₈-C₁₀ fatty acid dimethylamide) and chlorinated hydrocarbons. An EC product may spontaneously emulsify on addition to water, to produce an emulsion with sufficient stability to allow spray application through appropriate equipment. Preparation of an EW involves obtaining a compound of formula (1) either as a liquid (if it is not a liquid at room temperature, it may be melted at a reasonable temperature, typically below 70°C) or in solution (by dissolving it in an appropriate solvent) and then emulsifying the resultant liquid or solution into water containing one or more SFAs, under high shear, to produce an emulsion. Suitable solvents for use in EWs include vegetable oils, chlorinated hydrocarbons (such as chlorobenzenes), aromatic solvents (such as alkylbenzenes or alkylnaphthalenes) and other appropriate organic solvents which have a low solubility in water.

Microemulsions (ME) may be prepared by mixing water with a blend of one or more solvents with one or more SFAs, to produce spontaneously a thermodynamically stable isotropic liquid formulation. A compound of formula (1) is present initially in either the water or the solvent/SFA blend. Suitable solvents for use in MEs include those hereinbefore described for use in ECs or in EWs. An ME may be either an oil-in-water or a water-in-oil system (which system is present may be determined by conductivity measurements) and may be suitable for mixing water-soluble and oil-soluble pesticides in the same formulation. An ME is suitable for dilution into water, either remaining as a microemulsion or forming a conventional oil-in-water emulsion.

Suspension concentrates (SC) may comprise aqueous or non-aqueous suspensions of finely divided insoluble solid particles of a compound of formula (1). SCs may be prepared by ball or bead milling the solid compound of formula (1) in a suitable medium, optionally with one or more dispersing agents, to produce a fine particle suspension of the compound. One or more wetting agents may be included in the composition and a

suspending agent may be included to reduce the rate at which the particles settle. Alternatively, a compound of formula (1) may be dry milled and added to water, containing agents hereinbefore described, to produce the desired end product.

Aerosol formulations comprise a compound of formula (1) and a suitable
5 propellant (for example *n*-butane). A compound of formula (1) may also be dissolved or dispersed in a suitable medium (for example water or a water miscible liquid, such as *n*-propanol) to provide compositions for use in non-pressurised, hand-actuated spray pumps.

A compound of formula (1) may be mixed in the dry state with a pyrotechnic
10 mixture to form a composition suitable for generating, in an enclosed space, a smoke containing the compound.

Capsule suspensions (CS) may be prepared in a manner similar to the preparation of EW formulations but with an additional polymerisation stage such that an aqueous dispersion of oil droplets is obtained, in which each oil droplet is encapsulated by a
15 polymeric shell and contains a compound of formula (1) and, optionally, a carrier or diluent therefor. The polymeric shell may be produced by either an interfacial polycondensation reaction or by a coacervation procedure. The compositions may provide for controlled release of the compound of formula (1) and they may be used for seed treatment. A compound of formula (1) may also be formulated in a biodegradable
20 polymeric matrix to provide a slow, controlled release of the compound.

A composition may include one or more additives to improve the biological performance of the composition (for example by improving wetting, retention or distribution on surfaces; resistance to rain on treated surfaces; or uptake or mobility of a compound of formula (1)). Such additives include surface active agents, spray additives
25 based on oils, for example certain mineral oils or natural plant oils (such as soy bean and rape seed oil), and blends of these with other bio-enhancing adjuvants (ingredients which may aid or modify the action of a compound of formula (1)).

A compound of formula (1) may also be formulated for use as a seed treatment, for example as a powder composition, including a powder for dry seed treatment (DS), a
30 water soluble powder (SS) or a water dispersible powder for slurry treatment (WS), or as a liquid composition, including a flowable concentrate (FS), a solution (LS) or a capsule suspension (CS). The preparations of DS, SS, WS, FS and LS compositions are very

similar to those of, respectively, DP, SP, WP, SC and DC compositions described above. Compositions for treating seed may include an agent for assisting the adhesion of the composition to the seed (for example a mineral oil or a film-forming barrier).

Wetting agents, dispersing agents and emulsifying agents may be SFAs of the
5 cationic, anionic, amphoteric or non-ionic type.

Suitable SFAs of the cationic type include quaternary ammonium compounds (for example cetyltrimethyl ammonium bromide), imidazolines and amine salts.

Suitable anionic SFAs include alkali metals salts of fatty acids, salts of aliphatic monoesters of sulphuric acid (for example sodium lauryl sulphate), salts of sulphonated
10 aromatic compounds (for example sodium dodecylbenzenesulphonate, calcium dodecylbenzenesulphonate, butylnaphthalene sulphonate and mixtures of sodium di-*isopropyl*- and tri-*isopropyl*-naphthalene sulphonates), ether sulphates, alcohol ether sulphates (for example sodium laureth-3-sulphate), ether carboxylates (for example sodium laureth-3-carboxylate), phosphate esters (products from the reaction between one or more fatty
15 alcohols and phosphoric acid (predominately mono-esters) or phosphorus pentoxide (predominately di-esters), for example the reaction between lauryl alcohol and tetraphosphoric acid; additionally these products may be ethoxylated), sulphosuccinamates, paraffin or olefine sulphonates, taurates and lignosulphonates.

Suitable SFAs of the amphoteric type include betaines, propionates and
20 glycines.

Suitable SFAs of the non-ionic type include condensation products of alkylene oxides, such as ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide or mixtures thereof, with fatty alcohols (such as oleyl alcohol or cetyl alcohol) or with alkylphenols (such as octylphenol, nonylphenol or octylcresol); partial esters derived from long chain fatty acids
25 or hexitol anhydrides; condensation products of said partial esters with ethylene oxide; block polymers (comprising ethylene oxide and propylene oxide); alkanolamides; simple esters (for example fatty acid polyethylene glycol esters); amine oxides (for example lauryl dimethyl amine oxide); and lecithins.

Suitable suspending agents include hydrophilic colloids (such as polysaccharides,
30 polyvinylpyrrolidone or sodium carboxymethylcellulose) and swelling clays (such as bentonite or attapulgite).

A compound of formula (1) may be applied by any of the known means of applying fungicidal compounds. For example, it may be applied, formulated or unformulated, to any part of the plant, including the foliage, stems, branches or roots, to the seed before it is planted or to other media in which plants are growing or are to be planted (such as soil surrounding the roots, the soil generally, paddy water or hydroponic culture systems), directly or it may be sprayed on, dusted on, applied by dipping, applied as a cream or paste formulation, applied as a vapour or applied through distribution or incorporation of a composition (such as a granular composition or a composition packed in a water-soluble bag) in soil or an aqueous environment.

A compound of formula (1) may also be injected into plants or sprayed onto vegetation using electrodynamic spraying techniques or other low volume methods, or applied by land or aerial irrigation systems.

Compositions for use as aqueous preparations (aqueous solutions or dispersions) are generally supplied in the form of a concentrate containing a high proportion of the active ingredient, the concentrate being added to water before use. These concentrates, which may include DCs, SCs, ECs, EWs, MEs SGs, SPs, WPs, WGs and CSs, are often required to withstand storage for prolonged periods and, after such storage, to be capable of addition to water to form aqueous preparations which remain homogeneous for a sufficient time to enable them to be applied by conventional spray equipment. Such aqueous preparations may contain varying amounts of a compound of formula (1) (for example 0.0001 to 10%, by weight) depending upon the purpose for which they are to be used.

A compound of formula (1) may be used in mixtures with fertilisers (for example nitrogen-, potassium- or phosphorus-containing fertilisers). Suitable formulation types include granules of fertiliser. The mixtures suitably contain up to 25% by weight of the compound of formula (1).

The invention therefore also provides a fertiliser composition comprising a fertiliser and a compound of formula (1).

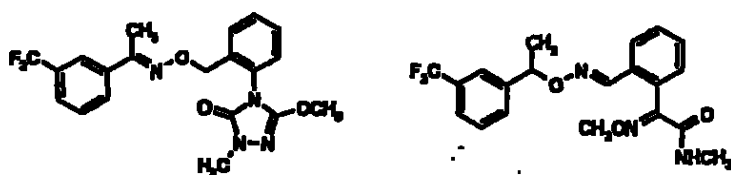
The compositions of this invention may contain other compounds having biological activity, for example micronutrients or compounds having similar or complementary fungicidal activity or which possess plant growth regulating, herbicidal, insecticidal, nematocidal or acaricidal activity.

By including another fungicide, the resulting composition may have a broader spectrum of activity or a greater level of intrinsic activity than the compound of formula (1) alone. Further the other fungicide may have a synergistic effect on the fungicidal activity of the compound of formula (1).

5 The compound of formula (1) may be the sole active ingredient of the composition or it may be admixed with one or more additional active ingredients such as a pesticide, fungicide, synergist, herbicide or plant growth regulator where appropriate. An additional active ingredient may: provide a composition having a broader spectrum of activity or increased persistence at a locus; synergise the activity or complement the
10 activity (for example by increasing the speed of effect or overcoming repellency) of the compound of formula (1); or help to overcome or prevent the development of resistance to individual components. The particular additional active ingredient will depend upon the intended utility of the composition.

Examples of fungicidal compounds which may be included in the composition of
15 the invention are AC 382042 (*N*-(1-cyano-1,2-dimethylpropyl)-2-(2,4-dichlorophenoxy) propionamide), acibenzolar-S-methyl, alanycarb, aldimorph, anilazine, azaconazole, azafenidin, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb, biloxazol, bitertanol, blasticidin S, boscalid (new name for nicobifen), bromuconazole, bupirimate, captafol, captan, carbendazim, carbendazim chlorhydrate, carboxin, carpropamid, carvone, CGA
20 41396, CGA 41397, chinomethionate, chlorbenzthiazole, chlorothalonil, chlorozoline, clozylacon, copper containing compounds such as copper oxo-chloride, copper oxyquinolate, copper sulphate, copper tellurate, and Bordeaux mixture, cyamidazosulfamid, cyazofamid (IKF-916), cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, debacarb, di-2-pyridyl disulphide 1,1'-dioxide, dichlofluanid, diclocymet, diclomezine, dicloran,
25 diethofencarb, difenoconazole, difenzoquat, diflumetorim, *O,O*-di-*iso*-propyl-*S*-benzyl thiophosphate, dimeflusazole, dimetconazole, dimethirimol, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, dinocap, dithianon, dodecyl dimethyl ammonium chloride, dodemorph, dodine, doguadine, edifenphos, epoxiconazole, ethaboxam, ethirimol, ethyl (*Z*)-*N*-benzyl-*N*[(methyl(methyl-thioethylideneaminooxycarbonyl)amino)thio]- β -
30 alaninate, etridiazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil (AC 382042), fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin acetate, fentin hydroxide, ferbam, ferimzone, fluazinam, fludioxonil, flumetover,

flumorph, fluoroimide, fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminium, fuberidazole, furalaxyl, furametpyr, guazatine, hexaconazole, hydroxyisoxazole, hymexazole, imazalil, imibenconazole, iminoctadine, iminoctadine triacetate, ipconazole, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, isopropanyl butyl carbamate, isoprothiolane, kasugamycin, kresoxim-methyl, LY186054, LY211795, LY 248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipyrim, mepronil, metalaxyl, metalaxyl M, metconazole, metiram, metiram-zinc, metominostrobin, metrafenone, MON65500 (*N*-allyl-4,5-dimethyl-2-trimethylsilylthiophene-3-carboxamide), myclobutanil, NTN0301, neosozin, nickel dimethyldithiocarbamate, nitrothale-isopropyl, nuarimol, ofurace, organomercury compounds, oryastrobin, oxadixyl, oxasulfuron, oxolinic acid, oxpoconazole, oxycarboxin, pefurazoate, penconazole, pencycuron, phenazin oxide, phosphorus acids, phthalide, picoxystrobin, polyoxin D, polyram, probenazole, prochloraz, procymidone, propamocarb, propamocarb hydrochloride, propiconazole, propineb, propionic acid, proquinazid, prothioconazole, pyraclostrobin, pyrazophos, pyrifenoxy, pyrimethanil, pyroquilon, pyroxyfur, pyrrolnitrin, quaternary ammonium compounds, quinomethionate, quinoxifen, quintozone, silthiofam (MON 65500), S-imazalil, simeconazole, sipconazole, sodium pentachlorophenate, spiroxamine, streptomycin, sulphur, tebuconazole, tecloftalam, tecnazene, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, timibenconazole, tolclofos-methyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazbutil, triazoxide, tricyclazole, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizole, triforine, triticonazole, validamycin A, vapam, vinclozolin, XRD-563, zineb, ziram, zoxamide and compounds of the formulae:



The compounds of formula (1) may be mixed with soil, peat or other rooting media for the protection of plants against seed-borne, soil-borne or foliar fungal diseases.

Some mixtures may comprise active ingredients which have significantly different physical, chemical or biological properties such that they do not easily lend themselves to

the same conventional formulation type. In these circumstances other formulation types may be prepared. For example, where one active ingredient is a water insoluble solid and the other a water insoluble liquid, it may nevertheless be possible to disperse each active ingredient in the same continuous aqueous phase by dispersing the solid active ingredient as a suspension (using a preparation analogous to that of an SC) but dispersing the liquid active ingredient as an emulsion (using a preparation analogous to that of an EW). The resultant composition is a suspocemulsion (SE) formulation.

The invention is illustrated by the following Examples in which the following abbreviations are used:

ml = millilitres

g = grammes

ppm = parts per million

M⁺ = mass ion

s = singlet

d = doublet

br s = broad singlet

t = triplet

DMSO = dimethylsulphoxide

NMR = nuclear magnetic resonance

HPLC = high performance liquid chromatography

q = quartet

m = multiplet

ppm = parts per million

m.p. = melting point

10

EXAMPLE 1

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinyloxy)-N-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 2 of Table 1)

Stage 1: Preparation of 2-bromo-N-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide

Step 1: Preparation of 4-amino-4-methylpent-2-yne hydrochloride

15

3-Amino-3-methylbutyne (commercially available as 90% aqueous solution; 16.6g) was dissolved in dichloromethane (150ml), dried over sodium sulphate and filtered to give a solution containing 14.9g of amine. To the stirred solution of amine under an atmosphere of nitrogen at ambient temperature was added dry triethylamine (48.4ml). 1,2-Bis-(chlorodimethylsilyl)ethane (38.98g) in dichloromethane (100ml) was then added dropwise, maintaining the reaction temperature at 15°C by cooling. The mixture was stirred for 3 hours, the colourless solid, which had formed during the reaction, was filtered from solution and the filtrate was evaporated under reduced pressure to give a paste. The paste was extracted into hexane and refiltered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the oil obtained was distilled to give 1-(1,1-

20

dimethyl-2-propynyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane, 21.5g, b.p. 41°C at 0.06 mm Hg pressure.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.16(12H, s); 0.60(4H, s); 1.48(6H, s); 2.24(1H, s).

Step 2

5 The product from Step 1 (13.0g) in dry tetrahydrofuran (140ml) was cooled to -70°C under an atmosphere of nitrogen with stirring and a solution of *n*-butyl lithium (23.1ml of 2.5M solution in hexanes) was added at -65 to -70°C during 5 minutes. The mixture was allowed to warm to -5°C and methyl iodide (3.93ml) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to 10°C when an exothermic
10 reaction occurred. The mixture was maintained at 20°C by cooling for 2 hours then evaporated under reduced pressure to a small volume. The residue was dissolved in hexane, filtered to remove the insoluble material and evaporated under reduced pressure to give 1-(1,1-dimethyl-2-butynyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane as a yellow oil, 13.0g.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.10(12H, s); 0.56(4H, s); 1.40(6H, s); 1.72(3H, s).

Step 3

The product from Step 2 (13.0g) was added slowly to aqueous hydrochloric acid (35ml, 4M) at 0°C with stirring. The emulsion formed was stirred for 0.5 hours then taken to pH14 with aqueous sodium hydroxide (4M) while maintaining the reaction
20 mixture at 0°C by cooling in ice. The aqueous mixture was extracted into dichloromethane (three times) and the extracts combined, dried over sodium sulphate and filtered. The filtrate was made acidic by adding an excess of a saturated solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxan. The mixture was concentrated under reduced pressure until a colourless precipitate was formed. Hexane was added to the suspension and the
25 solid was filtered from solution. The solid was washed with dry diethyl ether and placed under vacuum to remove any residual solvents to give the required product as a colourless solid, 5.0g.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 1.74(6H, s); 1.82(3H, s); 8.74(3H, br s).

Step 4: The preparation of 2-bromo-N-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide

30 The product from Step3 (5.0g) was dissolved in dry dichloromethane (200ml), cooled to 3°C with stirring then 2-bromobutyryl bromide (6.25g) was added followed by dropwise addition of dry triethylamine (10.93ml), maintaining the reaction at 5°C. The

- 47 -

suspension, which had formed during the reaction, was stirred at ambient temperature for 1 hour then water was added. The organic phase was separated, washed with water, dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure. The residue was fractionated by chromatography (silica; hexane / diethyl ether, 3:1 by volume) to give the required product, 5.2g, as a colourless solid, m.p. 79-81°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.04(3H, t); 1.64(6H, s); 1.84(3H, s); 2.04-2.18(2H, m); 4.20-4.24(1H, m); 6.46(1H, br s).

Stage 2

6-Hydroxyquinoline (0.46g) in dry *N,N*-dimethylformamide (10ml) was added dropwise to a stirred suspension of sodium hydride (0.10g, 80% dispersion in mineral oil) in dry *N,N*-dimethylformamide under an atmosphere of nitrogen at ambient temperature. The green solution was stirred at ambient temperature for 1 hour and a solution of 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (0.74g) in dry *N,N*-dimethylformamide (10ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours, poured into water and extracted into diethyl ether (three times). The organic extracts were combined, washed with dilute aqueous sodium hydroxide, water (twice), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a gum. The gum was fractionated by chromatography (silica; diethyl ether) to give the required product, 0.44g, as a colourless gum.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.06-1.10(3H, t); 1.56-1.60(6H, d); 1.76(3H, s); 1.98-2.10(2H, m); 4.54-4.58(1H, m); 6.42(1H, s); 7.10(1H, m); 7.36-7.44(2H, m); 8.02-8.06(2H, m); 8.82(1H, d).

EXAMPLE 2

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinyloxy)-*N*-(1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methylpent-2-yn-4-yl)butyramide (Compound No. 50 of Table 1)

Stage 1: Preparation of 4-amino-1-hydroxy-4-methylpent-2-yne hydrochloride.

Step 1

1-(1,1-Dimethyl-2-propynyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (22.6g) in dry tetrahydrofuran (250ml) was cooled to -50°C under an atmosphere of nitrogen with stirring and a solution of *n*-butyl lithium (44ml, 2.5M solution in hexanes) was added dropwise over 10 minutes. The mixture was stirred for 0.5 hour, allowed to warm to -20°C then formaldehyde gas was bubbled through the mixture until no starting

material remained, as determined by glc analysis. On complete reaction the mixture was treated with water, the ether phase separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (twice). The organic extracts were combined, washed with water (three times), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the
5 required product (24.96g) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.00(12H, s); 0.46(4H, s); 1.32(6H, s); 4.10(2H, s).

Step 2

The product from Step 1 (24.96g) was treated with dilute aqueous hydrochloric acid (300ml) and stirred at ambient temperature for 0.5 hour. The mixture was washed
10 with diethyl ether (twice), the aqueous phase was evaporated under reduced pressure, distilled with toluene (twice) to remove residual water and the residual solid obtained was triturated with hexane to give 4-amino-1-hydroxy-4-methylpent-2-yne hydrochloride (13.1g) as a cream coloured solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.48(6H, s); 4.06(2H, s); 5.32(1H, s); 8.64(3H, s).

15 Stage 2: Preparation of 4-amino-1-tert.-butyldimethylsilyloxy-4-methylpent-2-yne.

4-Amino-1-hydroxy-4-methylpent-2-yne hydrochloride (4.40g) was dissolved in dry *N,N*-dimethylformamide (100ml) and triethylamine (4.44ml) was added. The suspension was stirred at ambient temperature for 10 minutes, imidazole (4.93g) was added followed by *t*-butyldimethylsilyl chloride (5.24g) in dry *N,N*-dimethylformamide
20 (40ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 18 hours then diluted with water. The mixture was extracted with diethyl ether (three times) and the organic extracts were combined, washed with water (twice) then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the required product (6.88g) as a yellow liquid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.04(6H, s); 0.84(9H, s); 1.30(6H, s); 4.22(2H, s).

25 Stage 3: Preparation of 2-(6-quinolinylloxy)butyric acid.

Step 1: Preparation of methyl 2-(6-quinolinylloxy)butyrate

6-Hydroxyquinoline (25.1g), methyl 2-bromobutyrate (32.3g) and anhydrous potassium carbonate (23.0g) in dry *N,N*-dimethylformamide (100ml) were stirred at 100°C for 3 hours then stored at ambient temperature for 18 hours. The mixture was
30 added to water, extracted with ethyl acetate (three times) and the extracts combined, washed with water (four times) then dried over magnesium sulphate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the required product (39.0g) as a red oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.10-1.14(3H, t); 2.04-2.12(2H, q); 3.78(3H, s); 4.72-4.76(1H, t); 7.00(1H, d); 7.36-7.40(1H, m); 7.42-7.46(1H, m); 8.02-8.04(2H, d); 8.80(1H, d).

Step2: Preparation of 2-(6-quinolinylloxy)butyric acid.

The product from Step 1 (38.8g) was stirred in a solution of sodium hydroxide (12.6g) in water (100ml) and heated to 90°C for 3 hours then cooled to ambient temperature. The solution was diluted with water and the aqueous phase was washed with ethyl acetate (twice), acidified to pH6 with aqueous hydrochloric acid then extracted with ethyl acetate (three times). The extracts were combined, dried over magnesium sulphate and the solvent evaporated under reduced pressure and the residue was washed with hexane to give the required product, 8.1g, as a yellow brown solid. The aqueous phase was re-extracted with ethyl acetate and processed as before to provide further required product (3.7g).

Stage 4

2-(6-Quinolinylloxy)butyric acid (0.61g), 4-amino-1-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4-methylpent-2-yne (0.57g) and 4-dimethylaminopyridine (0.010g) in dry dichloromethane (10ml) were stirred and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.53g) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 3.5 hours, stored for 2 days, diluted with dichloromethane, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (twice) and then with water. The organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was fractionated by chromatography (silica; hexane/ethyl acetate, 3:1 by volume) to give a gum that was triturated with hexane to give the required product (0.12g) as a colourless solid, m.p.78-80°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.08(6H, s); 0.88(9H, s); 1.06-1.10(3H, t); 1.62-1.66(6H, d); 2.00-2.10(2H, m); 4.28(2H, s); 4.54-4.58(1H, t); 6.44(1H, s); 7.10(1H, s); 7.36-7.44(2H, m); 8.02-8.06(2H, d); 8.80(1H, m).

The hexane washings were evaporated under reduced pressure to give an oil (0.53g) containing further required product.

EXAMPLE 3

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinylloxy)-*N*-(1-hydroxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 10 of Table1)

2-(6-Quinolinyloxy)-N-(1-tert.butyltrimethylsilyloxy-4-methylpent-2-yn-4-yl)butyramide (0.58g) in tetrahydrofuran (10ml) was stirred at 3-5°C and a solution of tetra *n*-butylammonium fluoride (2.64ml of 1M solution in tetrahydrofuran) was added dropwise over 5 minutes. On completion of addition, the mixture was stirred for 0.5 hour at 0°C, 0.75 hour at ambient temperature then stored for 18 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and aqueous ammonium chloride. The organic phase was separated, washed with aqueous ammonium chloride, brine, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a gum that was fractionated by chromatography (silica; hexane/ethyl acetate, 1:2 by volume) to give the required product as a colourless glass (0.30g).
¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.06-1.10(3H, t); 1.58(3H, s); 1.60(3H, s); 1.98-2.08(3H, m); 4.22-4.24(2H, d); 4.56-4.60(1H, t); 6.42(1H, s); 7.10(1H, s); 7.36-7.44(2H, m); 8.04-8.08(2H, d); 8.80(1H, m).

EXAMPLE 4

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinyloxy)-N-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl)butyramide (Compound No. 12 of Table 1)

Step 1: Preparation of 4-amino-1-methoxy-4-methylpent-2-yne hydrochloride.

To a stirred suspension of sodium hydride (0.45g, 80% dispersion in mineral oil) in dry *N,N*-dimethylformamide (2ml) under an atmosphere of nitrogen at ambient temperature was added dropwise over 5 minutes a solution of 4-amino-1-hydroxy-4-methylpent-2-yne hydrochloride (0.75g) in dry *N,N*-dimethylformamide (20ml). The mixture was stirred for 2.75 hours at ambient temperature then a solution of methyl iodide (0.78g) in *N,N*-dimethylformamide (5ml) was added. The reaction was stirred for 2.5 hours, stored for 18 hours then poured into water, extracted with diethyl ether (three times) and the organic extracts were combined. The combined organic phase was extracted with dilute hydrochloric acid (three times) and the aqueous acidic extracts were combined and evaporated under reduced pressure. The residual solid was dried by evaporating under reduced pressure with toluene (twice) to give a yellow gum (0.8g) containing the required product. The compound was characterised from its NMR spectrum.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.78(6H, s); 3.40(3H, s); 4.12(2H, s); 8.90(3H, br s).

Step 2

Triethylamine (0.54ml) was added to a stirred solution of the product from Step 1 (0.8g) in dry *N,N*-dimethylformamide (10ml). The solution was stirred for 5 minutes then 1-hydroxybenzotriazole (0.39g) and *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl carbodiimide hydrochloride (0.55g) in dry *N,N*-dimethylformamide (5ml) were added. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours, poured into water and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (three times). The organic extracts were combined, washed with water (three times), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a red oil. The oil was fractionated by chromatography (silica; ethyl acetate) to give the required product (0.15g) as a pale yellow gum.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.06-1.12(3H, t); 1.62(6H, s); 2.00-2.08(2H, m); 3.32(3H, s); 4.08-4.24(2H, s); 4.58-4.62(1H, t); 6.44(1H, s); 7.10(1H, m); 7.36-7.46(2H, m); 8.04-8.08(2H, d); 8.82(1H, m).

EXAMPLE 5

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinylloxy)-2-(ethoxy)-*N*-(2-methylpent-3-yn-2-yl) acetamide (Compound No. 2 of Table 17)

Step 1: Preparation of ethyl 2-(6-quinolinylloxy)-2-(ethoxy)acetate.

Potassium *t*-butoxide (3.15g) was dissolved in *t*-butyl alcohol (20ml) and stirred for 10 minutes at ambient temperature. 6-Hydroxyquinoline (3.0g) was added, the resulting dark green solution was stirred for 15 minutes, and then ethyl 2-chloro-2-ethoxyacetate (4.22g, 90% pure) added, followed by a catalytic amount of potassium iodide (0.005g). The mixture was stirred for 18 hours, poured into water and extracted with chloroform. The organic fraction was washed with brine, water, and dried over magnesium sulphate. The solvent was evaporated to give a brown oil, which was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with a gradient of ethyl acetate:hexane (1:2 to 4:1) to give ethyl 2-(6-quinolinylloxy)-2-(ethoxy)acetate as a pale brown oil (3.68g).

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28 (3H, t); 1.31 (3H, t); 3.79 (1H, m); 3.90 (1H, m); 4.31 (2H, q); 5.68 (1H, s); 7.38 (2H, dd); 7.51 (1H, dd); 8.06 (2H, dd); 8.32 (1H, dd).

Step 2: Preparation of 2-(6-quinolinylloxy)-2-(ethoxy)acetic acid.

Ethyl 2-(6-quinolinylloxy)-2-(ethoxy)acetate (3.68g) was added to a solution of sodium hydroxide (0.589g) in water (10ml) and methanol (30ml) and stirred for 5 minutes. The solution was evaporated under reduced pressure, water added and the

aqueous phase was washed with ethyl acetate. The aqueous phase was acidified with hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extracts were combined, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give 2-(6-quinolinylloxy)-2-(ethoxy)acetic acid (1.47g) as a cream solid.

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t); 3.98 (1H, m); 5.71 (1H, s); 7.44 (1H, dd); 7.52 (2H, m); 8.05 (1H, d); 8.20 (1H, d); 8.84 (1H, dd).

Step 3

- Triethylamine (0.3ml) was added to a stirred solution of 4-amino-4-methylpent-2-yne hydrochloride (0.054g) in *N,N*-dimethylformamide (2 ml) giving a white suspension.
- 10 2-(6-Quinolinyloxy)-2-(ethoxy)acetic acid (0.1g) was added followed by *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethyl carbodiimide hydrochloride (0.077g) and a catalytic amount of 1-hydroxybenzotriazole (0.005g), and the white suspension was stirred at ambient temperature for 18 hours. Water was added and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water, saturated aqueous sodium
- 15 bicarbonate and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil (0.117 g). The oil was purified by flash chromatography (silica gel; ethyl acetate/hexane, 1:1 by volume) to give the required product (0.096g) as a colourless oil.

- ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28 (3H, t); 1.64 (3H, s); 1.66 (3H, s); 1.80 (3H, s); 3.70 (1H, m); 3.88 (1H, m); 5.48 (1H, s); 6.79 (1H, bs); 7.37 (1H, dd); 7.49 (1H, d); 7.52 (1H, dd);
- 20 8.05 (1H, d); 8.08 (1H, d); 8.82 (1H, dd).

EXAMPLE 6

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinylloxy)-*N*-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-3-methoxypropionamide (Compound No. 2 of Table 11)

- 25 Stage 1: Preparation of 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide
Step 1: Preparation of methyl 2-bromo-3-methoxypropionate

- Methyl 2,3-dibromopropionate (21.9g) and trimethylamine *N*-oxide (0.1g) in methanol (8ml) were cooled to -5°C with stirring under an atmosphere of nitrogen. A methanolic solution of sodium methoxide, freshly prepared from sodium (2.25g) and
- 30 methanol (24ml), was added dropwise over 15 minutes to the mixture, which was maintained below 0°C by cooling. On complete addition, the mixture was stirred for a further 30 minutes then acetic acid (1ml) was added followed by diethyl ether (100ml).

The mixture was filtered to remove insoluble salts and the filtrate evaporated under reduced pressure to give an oil, which was re-dissolved in a small volume of diethyl ether and re-filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give the required product (17.4g) as a pale yellow oil.

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.41(3H, s); 3.74(1H, dd); 3.82(3H, s); 3.92(1H, dd); 4.34(1H, dd).

Step 2: Preparation of 2-bromo-3-methoxypropionic acid.

Methyl 2-bromo-3-methoxypropionate (1.00g) in tetrahydrofuran (8ml) was stirred at 10°C and lithium hydroxide monohydrate (0.21g) in water (1.5ml) was added dropwise. On complete addition, the mixture was stirred for 1.5 hours, the colourless
10 solution was evaporated under reduced pressure to a small volume then the aqueous solution was taken to pH 3 with dilute sulphuric acid. The mixture was extracted with diethyl ether (50ml) and the organic phase separated, washed with brine, dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give the required product (0.6g) as a colourless liquid.

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.45(3H, s); 3.78(1H, m); 3.92(1H, m); 4.38(1H, m); 6.65(1H, br s).

Step 3: Preparation of 2-bromo-N-(4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide.

2-Bromo-3-methoxypropionic acid (0.366g) was dissolved in dry dichloromethane (4ml) containing dry *N,N*-dimethylformamide (0.05ml) with stirring and oxalyl chloride (0.254g) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours
20 then evaporated under reduced pressure to give 2-bromo-3-methoxypropionic acid chloride (C=O, ν 1780cm⁻¹). The acid chloride was dissolved in dry dichloromethane (6ml) and 4-amino-4-methylpent-2-yne hydrochloride (0.267g) was added then the mixture was cooled to 3°C and triethylamine (0.404g) was added dropwise, keeping the reaction temperature between 0-5°C. The suspension that had formed was stirred at
25 ambient temperature for 1 hour, diluted with further dichloromethane, washed with hydrochloric acid (2M) and the organic phase separated, dried over magnesium sulfate then evaporated under reduced pressure to give a gum. The gum was fractionated by chromatography (silica: hexane/ethyl acetate, 3:2 by volume) to give the required product (0.3g) as a colourless solid.

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63(6H, s); 1.82(3H, s); 3.44(3H, s); 3.88(2H, m); 4.32(1H, m); 6.62(1H, s).

Stage 2

6-Hydroxyquinoline (0.083g), anhydrous potassium carbonate (0.087g) and 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide (0.150g) in dry *N,N*-dimethylformamide (3ml) were stirred and heated to 80°C for 5 hours then stored for 72 hours at ambient temperature. The yellow suspension was diluted with water, extracted with ethyl acetate and the organic phase was separated then washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to a gum. The gum was fractionated by chromatography (silica; ethyl acetate: hexane, 3:2 by volume) to give the required product (0.055g) as a colourless gum.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.58(3H, s); 1.60(3H, s); 1.78(3H, s); 3.46(3H, s); 3.95(2H, m); 4.78(1H, m); 6.60(1H, s); 7.18(1H, m); 7.40(1H, m); 7.50(1H, m); 8.08(2H, m); 8.83(1H, m).

EXAMPLE 7

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinazolin oxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No.2 of Table 20)

6-Hydroxyquinazoline (0.060g, prepared as described in *J. Chem. Soc.* (1952), 4985) and 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (0.101g) were dissolved in dry *N,N*-dimethylformamide (2ml) containing anhydrous potassium carbonate (0.088g). The mixture was stirred and heated to 80°C for 5 hours then allowed to cool to ambient temperature and stored for 18 hours. The brown suspension was diluted with water, extracted into ethyl acetate and the organic phase separated, washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a pale brown oil. The oil was fractionated by chromatography (silica; ethyl acetate/hexane, 4:1 by volume) to give the title product (0.12g) as a pale brown gum.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.04(3H, t); 1.53(6H, s); 1.72(3H, s); 1.95-2.05(2H, m); 4.54(1H, m); 6.30(1H, s); 7.14(1H, m); 7.60(1H, dd); 7.97(1H, d); 9.20(1H, s); 9.25(1H, s).

EXAMPLE 8

In a similar procedure to Example 1, 7-hydroxyisoquinoline (commercially available) and 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide were reacted to give 2-(7-isoquinolin yloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 2 of Table 39) as a colourless solid, m.p. 149-150°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08(3H, t); 1.58(3H, s); 1.59(3H, s); 1.77(3H, s); 1.98-2.12(2H, m); 4.58(1H, m); 6.40(1H, s); 7.26(1H, d); 7.42(1H, dd); 7.61(1H, d); 7.79(1H, d); 8.45(1H, d); 9.14(1H, s).

EXAMPLE 9

5 In a similar procedure to Example 6, 7-hydroxyisoquinoline (commercially available) and 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide were reacted to give 2-(7-isoquinolinyloxy)-*N*-(2-methylpent-3-yn-2-yl)-3-methoxypropionamide (Compound No. 2 of Table 49) as a colourless solid, m.p.155-156°C.

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.59(3H, s); 1.60(3H, s); 1.77(3H, s); 3.45(3H, s); 3.88-3.96(2H, m); 4.78(1H, m); 6.54(1H, s); 7.31(1H, d); 7.47(1H, dd); 7.61(1H, d); 7.80(1H, d); 8.46(1H, d); 9.14(1H, s).

EXAMPLE 10

This Example illustrates the preparation of 2-(3-bromo-6-quinolinyloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 2 of Table 77) and 2-(3,8-dibromo-6-quinolinyloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 2 of Table 115)
15 Stage 1: Preparation of 3-bromo-6-hydroxyquinoline and 3,8-dibromo-6-hydroxy-quinoline

Step 1: Preparation of 3-bromo-6-nitroquinoline and 3,8-dibromo-6-nitroquinoline

20 In a modification of the procedure described in *Liebigs Ann Chem*, (1966), 98-106 to make 3-bromo-6-nitroquinoline, 6-nitroquinoline (5.5g) in carbon tetrachloride (200ml) containing pyridine (5.0g) was treated with bromine (15.3g) and heated to reflux until all the 6-nitroquinoline had reacted. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, stored for 18 hours then partitioned between chloroform and hydrochloric
25 acid (2M). The mixture was filtered and the organic phase was separated, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give a pale yellow solid. The solid was recrystallised from glacial acetic acid to give a mixture containing 3-bromo-6-nitroquinoline (4 parts) and 3,8-dibromo-6-nitroquinoline (1 part) as a pale yellow solid
30 (4.06g).

Step 2: Preparation of 6-amino-3-bromoquinoline and 6-amino-3,8-dibromoquinoline

The product from Step 1 (4.0g) was suspended in a mixture of propan-2-ol (15ml), water (8ml) and concentrated hydrochloric acid (0.5ml) at ambient temperature with stirring. To the mixture was added iron powder (6.0g) in portions resulting in an exothermic reaction producing a dark red suspension. The suspension was cooled to ambient temperature, extracted into aqueous hydrochloric acid (2M), filtered and washed with diethyl ether. The aqueous acidic phase was separated, made basic with aqueous sodium hydroxide (2M) and the thick precipitate that was produced was extracted with ethyl acetate (twice). The extracts were combined, washed with brine then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a pale brown solid. The solid was fractionated by chromatography (silica) eluting first with dichloromethane to provide 6-amino-3,8-dibromoquinoline, 0.15g (MH⁺ 301, 2x Br) then with hexane/ethyl acetate (1:1 by volume) to give 6-amino-3-bromoquinoline, 1.0g, m.p.151-2°C (MH⁺ 223, 1x Br).

Step 3: Preparation of 3,8-dibromo-6-hydroxyquinoline

6-Amino-3,8-dibromoquinoline (0.15g) was suspended in phosphoric acid (75%, 11 ml) and heated in a sealed glass tube at 180°C for 72 hours. The mixture was allowed to cool to ambient temperature, diluted with ice (50ml) and taken to pH 2 with aqueous sodium hydroxide (4M). The brown suspension that formed was extracted with ethyl acetate (twice), dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give 3,8-dibromo-6-hydroxyquinoline (M⁺-H 300, 2x Br) as a dark red solid that was used in the next stage without further purification, ¹H NMR (d6 DMSO) δ: 7.14(1H, d); 7.60(1H, d); 8.52(1H, d); 8.71(1H, d).

In a similar procedure to Step 3, 6-amino-3-bromoquinoline was converted to 3-bromo-6-hydroxyquinoline, brown solid, ¹H NMR (d6 DMSO) δ: 7.19(1H, d); 7.40(1H, dd); 7.92(1H, d); 8.66(1H, s); 8.79(1H, s).

Stage 2: Preparation of 2-(3-bromo-6-quinolinylloxy)-N-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide

To a stirred mixture of 3-bromo-6-hydroxyquinoline (0.179g) and anhydrous potassium carbonate (0.121g) in dry *N,N*-dimethylformamide (2ml) at 80°C was added 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (0.197g) and the reaction maintained at this temperature for 15 hours. The brown suspension produced was cooled to ambient

temperature, poured into water and extracted with diethyl ether. The extract was washed with water, dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give a brown gum. The gum was fractionated by chromatography (silica; hexane/ethyl acetate) to give 2-(3-bromo-6-quinolinylloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide
5 (0.125g) as a colourless solid, m.p. 109-112°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08(3H, t); 1.58 (3H, s); 1.59(3H, s); 1.77(3H, s); 1.99-2.06(2H, m); 4.54(1H, t); 6.37(1H, s); 7.02(1H, m); 7.42(1H, dd); 8.02(1H, d); 8.19(1H, m); 8.78(1H, m).

In a similar procedure, 3,8-dibromo-6-hydroxyquinoline was reacted with 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide to give 2-(3,8-dibromo-6-quinolinylloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide as a colourless gum, ¹H NMR (CDCl₃) δ:
10 1.07(3H, t); 1.59 (3H, s); 1.60(3H, s); 1.78(3H, s); 1.99-2.06(2H, m); 4.52(1H, t); 6.30(1H, s); 7.00(1H, m); 7.82(1H, dd); 8.21(1H, d); 8.88(1H, m).

EXAMPLE 11

This Example illustrates the preparation of 2-(3-chloro-6-quinolinylloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 2 of Table 58)
15

Stage 1: Preparation of 3-chloro-6-hydroxyquinoline

3-Bromo-6-hydroxyquinoline (2.75g) and cuprous chloride (9g) in dry *N*-methylpyrrolidin-2-one (25ml) were stirred and heated at 150°C under an atmosphere of nitrogen for 2 hours. The dark red suspension was cooled to ambient temperature, poured
20 into water then treated with sufficient aqueous ammonia to dissolve the solid material. The blue solution was taken to pH 5-6 with hydrochloric acid (2M) then ethyl acetate was added. The mixture was filtered and the insoluble solids washed with ethyl acetate. The organic component of the filtrate was separated and the aqueous phase was further extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate fractions were combined, washed with
25 brine, dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give a solid. The solid was fractionated by chromatography (silica; hexane/ethyl acetate, 2:1 by volume) to give 3-chloro-6-hydroxyquinoline as a pale yellow solid, 0.95g. (M⁺179, 1xCl). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.06(1H, d); 7.35(1H, dd); 7.91(1H, d); 7.96(1H, d); 8.59(1H, d); 9.55(1H, s).

Stage 2

30

To a stirred mixture of 3-chloro-6-hydroxyquinoline (0.130g) and anhydrous potassium carbonate (0.110g) in dry *N,N*-dimethylformamide (3ml) at 80°C was added 2-

- 58 -

bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (0.197g) and the reaction maintained at this temperature for 6 hours. The brown suspension produced was cooled to ambient temperature, poured into water and extracted with diethyl ether. The extract was washed with water, dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give a brown gum. The gum was fractionated by chromatography (silica; hexane/ethyl acetate 4:1 by volume) to give 2-(3-chloro-6-quinolinyloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (0.167g) as a colourless solid, m.p. 105-107°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08(3H, t); 1.58 (3H, s); 1.59(3H, s); 1.77(3H, s); 1.99-2.08(2H, m); 4.55(1H, t); 6.37(1H, s); 7.02(1H, d); 7.41(1H, dd); 8.01(1H, d); 8.02(1H, d); 8.70(1H, m); 8.78(1H, m).

EXAMPLE 12

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinyloxy)-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide (Compound No. 12 of Table 11) and 2-(3-bromo-6-quinolinyloxy)-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide (Compound No. 12 of Table 87)

Stage 1: Preparation of 2-bromo-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide

2-Bromo-3-methoxypropionic acid (0.51g) was dissolved in dry dichloromethane (10ml) containing dry *N,N*-dimethylformamide (0.05ml) with stirring and oxalyl chloride (0.36g) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours then evaporated under reduced pressure to give 2-bromo-3-methoxypropionic acid chloride (C=O, ν 1780cm⁻¹). The acid chloride was dissolved in dry dichloromethane (5ml) and added to 4-amino-1-methoxy-4-methylpent-2-yne hydrochloride (0.46g) in dry dichloromethane (10ml) at 0°C with stirring. Triethylamine (0.78ml) was added dropwise, while keeping the reaction temperature between 4-9°C. The suspension that had formed was stirred at ambient temperature for 2 hours, stored at ambient temperature for 18 hours, diluted with further dichloromethane and washed with aqueous sodium hydrogen carbonate then water (twice). The organic phase was separated, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a gum. The gum was fractionated by chromatography (silica: hexane/ethyl acetate) to give the required product (0.36g) as a colourless oil, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.66(6H, s); 3.38(3H, s); 3.44(3H, s); 3.82-3.90(2H, q); 4.12(2H, s); 4.30-4.32(1H, t); 6.62(1H, s).

Stage 2

In a similar procedure to Example 6 Stage 2, 6-hydroxyquinoline was reacted with 2-bromo-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide to give 2-(6-quinolinylloxy)-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide as a colourless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60(3H, s); 1.62(3H, s); 3.34(3H, s); 3.44(3H, s); 3.90-3.94(2H, m); 4.06(2H, s); 4.76-4.80(1H, m); 6.60(1H, s); 7.14-7.16(1H, m); 7.36-7.40(1H, m); 7.46-7.50(1H, m); 8.04-8.08(2H, d); 8.82-8.84(1H, m).

Stage 3

In a similar procedure to Example 6 Stage 2, 3-bromo-6-hydroxyquinoline was reacted with 2-bromo-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide to give 2-(3-bromo-6-quinolinylloxy)-*N*-(1-methoxy-4-methylpent-2-yn-4-yl) 3-methoxypropionamide as a gum. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.58(3H, s); 1.59(3H, s); 1.77(3H, s); 3.44(3H, s); 3.87-3.95(2H, m); 4.73(1H, m); 6.52(1H, s); 7.08(1H, m); 7.48(1H, dd); 8.02(1H, d); 8.21(1H, m); 8.79(1H, m).

15

EXAMPLE 13

This Example illustrates the preparation of 2-(6-quinolinylloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide 1-oxide (Compound No. 2 of Table 134)

2-(6-Quinolinylloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (1.0g) in dichloromethane (25ml) was cooled to 0°C with stirring and 3-chloroperbenzoic acid (1.21g, 50%) was added in portions then stirred for a further 15 minutes at 0°C followed by 1.5 hours at ambient temperature. The mixture was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate (three times), water (twice), dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give a gum which was triturated with diethyl ether to give the required product as a pale brown solid, 0.75g, m.p. 140-143°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.06-1.10(3H, t); 1.56(3H, s); 1.58(3H, s); 1.76(3H, s); 2.00-2.08(2H, m); 4.56(1H, t); 6.32(1H, s); 7.14 (1H, m); 7.28-7.30(1H, d); 7.44-7.46(1H, d); 7.62-7.64(1H, d); 8.42-8.44(1H, d); 8.70-8.72(1H, d).

25

EXAMPLE 14

This Example illustrates the preparation of 2-(3-cyano-6-quinolinylloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide (Compound No. 2 of Table 96)

30

Stage 1: Preparation of 3-cyano-6-hydroxyquinoline [reference *Liebigs Ann Chem* (1966), 98-106]

3-Bromo-6-hydroxyquinoline (1.12g) in dry *N*-methylpyrrolidin-2-one (10ml) was treated with cuprous cyanide (0.55g) and stirred at 150°C for 7 hours under an atmosphere of nitrogen then stored at ambient temperature for 18 hours. The mixture was treated with sodium cyanide (1.5g) in water (5ml) and heated at 75°C for 15 minutes.

5 10% Aqueous ammonium chloride solution (25ml) was added and the mixture cooled to ambient temperature. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and the organic phase separated, washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a yellow brown solid. The solid was fractionated by chromatography to give the required product as a yellow solid.

10 Stage 2

In a similar procedure to Example 6 Stage 2, 3-cyano-6-hydroxyquinoline was reacted with 2-bromo-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide to give 2-(3-cyano-6-quinolinyloxy)-*N*-(4-methylpent-2-yn-4-yl) butyramide as a pale yellow solid, m.p. 116-118°C, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.08(3H, t); 1.61(3H, s); 1.63(3H, s); 1.80(3H, s); 2.07-2.13(2H, m); 4.72(1H, t); 6.46(1H, s); 7.50 (1H, m); 7.57(1H, dd); 7.71(1H, d); 8.17(1H, d); 8.92(1H, d).

EXAMPLE 15

This Example illustrates the preparation of 2-(3-bromo-6-quinolinyloxy)-*N*-(1-cyano-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide (Compound No. 90 of Table 77) and 2-(3-bromo-6-quinolinyloxy)-*N*-(1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide (Compound No. 91 of Table 77)

Stage 1: The preparation of 2-bromo-*N*-(1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide

Step 1: Preparation of 6-(1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-yl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-
25 2,5-disilacyclopentane

n-Butyl lithium (97.6ml, 2.5M in hexanes) was added dropwise over 0.5 hours to a stirred solution of 1-(1,1-dimethyl-2-propynyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopentane (55.1g) in dry tetrahydrofuran (450ml) under an atmosphere of nitrogen at -70°C. The mixture was stirred for 1.5 hours at -70°C, allowed to warm to -15°C then a solution of 1-chloro-3-iodopropane (55.0g) in dry tetrahydrofuran (50ml) was added dropwise over 20 minutes whilst allowing the reaction temperature to slowly warm to 0°C. On complete addition, the reaction mixture was stirred at ambient

- 61 -

temperature for 4.25 hours then stored for 18 hours. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (twice). The extracts were combined, washed with water (three times), dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give the required product as an orange liquid, 78.5g, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.00(12H, s); 0.46(4H, s); 1.30(6H, s); 1.76(2H, m); 2.18(2H, t); 2.46(2H, t).

Step 2: Preparation of 1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-ylamine hydrochloride

The product from Step 1 (78.5g) was stirred at -5°C and dilute aqueous hydrochloric acid (785ml, 2M) was added slowly whilst maintaining the reaction temperature below 30°C during the addition. On complete addition, the mixture was stirred for a further 1 hour at ambient temperature, washed with diethyl ether (twice), evaporated under reduced pressure and the residual water removed by azeotropic distillation with toluene. The solid obtained was dissolved in dichloromethane, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the required product as a cream coloured solid, 36.5g, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.74(6H, s); 1.97(2H, m); 2.39(2H, m); 3.68(2H, t); 8.80(3H, broad s).

Step 3: The preparation of 2-bromo-N-(1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide

The product from Step 2 (12.2g) was suspended in dry dichloromethane (300ml), cooled to 5°C with stirring and dry triethylamine (18.1ml) was added. The mixture was stirred for 0.25 hours and 2-bromobutyl bromide (14.3g) in dichloromethane (25ml) was added dropwise over 0.5 hours at 10-18°C. The mixture was stirred for a further 0.5 hours then allowed to warm to ambient temperature for 2 hours and stored for 18 hours. Water was added and the organic phase was separated, washed with water (three times), dried over magnesium sulphate then evaporated under reduced pressure to give the required product as a dark yellow oil, 17.4g, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.04(3H, t); 1.62(6H, s); 1.96(2H, m); 2.10(2H, m); 2.38(2H, m); 3.66(2H, t); 4.12(1H, t); 6.44(1H, s).

Stage 2

In a similar procedure to Example 6 Stage 2, 3-bromo-6-hydroxyquinoline was reacted with 2-bromo-N-(1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide to give 2-(3-bromo-6-quinolinylloxy)-N-(1-chloro-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide as a colourless oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.04-1.10(3H, t); 1.60(6H, s); 1.86-1.94(2H, m); 2.00-2.06(2H, m); 2.32-2.36(2H, t); 3.60-3.64(2H, t); 4.56(1H, t); 6.34(1H, s); 7.02 (1H, m); 7.42-7.46(1H, dd); 8.03 (1H, d); 8.22(1H, s); 8.78(1H, s).

Stage 3

The product from Stage 2 (0.19g) was dissolved in dry *N,N*-dimethylformamide (4ml) containing potassium cyanide (0.056g) with stirring and heated to 100°C for 6 hours then cooled to ambient temperature and stored for 2 days. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (three times). The extracts were combined, washed with water (twice), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a yellow gum. The gum was fractionated by chromatography (silica; hexane/ethyl acetate, 1:1 by volume) to give 2-(3-bromo-6-quinolinyl-oxy)-*N*-(1-cyano-6-methylhept-4-yn-6-yl) butyramide as a yellow gum, 0.080g. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.04-1.10(3H, t); 1.56(6H, s); 1.78-1.84(2H, m); 2.00-2.08(2H, m); 2.32-2.36(2H, t); 2.48-2.52(2H, t); 4.58(1H, t); 6.36(1H, s); 7.02 (1H, d); 7.40-7.44(1H, dd); 8.02(1H, d); 8.22(1H, s); 8.80(1H, s).

EXAMPLE 16

This Example illustrates the fungicidal properties of compounds of formula (1).

The compounds were tested in a leaf disk assay, with methods described below. The test compounds were dissolved in DMSO and diluted into water to 200 ppm. In the case of the test on *Pythium ultimum*, they were dissolved in DMSO and diluted into water to 20 ppm.

Erysiphe graminis f.sp. hordei (barley powdery mildew): Barley leaf segments were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Erysiphe graminis f.sp. tritici (wheat powdery mildew): Wheat leaf segments were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Puccinia recondita f.sp. tritici (wheat brown rust): Wheat leaf segments were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a

spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed nine days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Septoria nodorum (wheat glume blotch): Wheat leaf segments were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Pyrenophora teres (barley net blotch): Barley leaf segments were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Pyricularia oryzae (rice blast): Rice leaf segments were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Botrytis cinerea (grey mould): Bean leaf disks were placed on agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Phytophthora infestans (late blight of potato on tomato): Tomato leaf disks were placed on water agar in a 24-well plate and sprayed with a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed four days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Plasmopara viticola (downy mildew of grapevine): Grapevine leaf disks were placed on agar in a 24-well plate and sprayed a solution of the test compound. After allowing to dry completely, for between 12 and 24 hours, the leaf disks were inoculated with a spore suspension of the fungus. After appropriate incubation the activity of a compound was assessed seven days after inoculation as preventive fungicidal activity.

Pythium ultimum (Damping off): Mycelial fragments of the fungus, prepared from a fresh liquid culture, were mixed into potato dextrose broth. A solution of the test compound in dimethyl sulphoxide was diluted with water to 20ppm then placed into a 96-well microtiter plate and the nutrient broth containing the fungal spores was added. The test plate was incubated at 24°C and the inhibition of growth was determined photometrically after 48 hours.

The following Compounds [Compound No (Table)] gave more than 60% control of the following fungal infections at 200ppm:

Phytophthora infestans: 2(1), 10(1), 12(1), 50(1), 2(20), 2(58), 2(77), 90(77), 91(77).

10 *Plasmopara viticola*: 2(1), 2(49), 2(58), 2(77), 90(77), 91(77), 2(96), 2(115).

Erysiphe graminis f.sp. hordei: 10(1), 2(17).

Erysiphe graminis f.sp. tritici: 10(1), 50(1), 2(77), 91(77), 2(115).

Botrytis cinerea: 2(77), 2(115).

Puccinia recondita f.sp. tritici: 90(77).

15 *Septoria nodorum*: 10(1).

Pyrenophora teres: 2(20).

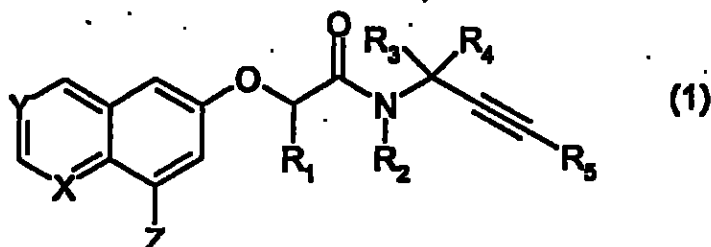
The following Compounds gave more than 60% control of the following fungal infection at 20ppm:

Pythium ultimum: 2(1), 10(1), 12(1), 50(1), 2(11), 12(11), 2(17), 2(20), 2(39), 2(49),

20 2(77), 90(77), 91(77), 2(115), 2(134).

CLAIMS

1. A compound of the general formula (1):



wherein one of X and Y is N or N-oxide and the other is CR or both of X and Y are N;

Z is H, halo, C₁₋₆ alkyl optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkyl optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyl optionally substituted with halo, C₂₋₄ alkynyl optionally substituted with halo, C₁₋₆ alkoxy optionally substituted with halo or C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkenyloxy optionally substituted with halo, C₂₋₄ alkynyloxy optionally substituted with halo, cyano, nitro, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, -OSO₂R', S(O)_nR', -COR'', -CONR''R''', -CR''=NOR', NR''R''', NR''COR', NR''CO₂R' where n is 0, 1 or 2, R' is C₁₋₆ alkyl optionally substituted with halogen and R'' and R''' are independently H or C₁₋₆ alkyl or, in the case of -CONR''R''', may join to form a 5- or 6-membered ring containing a single nitrogen atom, saturated carbon atoms and optionally a single oxygen atom; R is H, halo, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy, C₁₋₈ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₆)alkylamino, mono- or di-(C₂₋₆)alkenylamino, mono- or di-(C₂₋₆)alkynylamino, formylamino, C₁₋₄ alkyl(formyl)amino, C₁₋₄ alkylcarbonylamino, C₁₋₄ alkoxycarbonylamino, C₁₋₄ alkyl(C₁₋₄ alkylcarbonyl)amino, cyano, formyl, C₁₋₄ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-(C₁₋₄)alkylaminocarbonyl, carboxy, C₁₋₄ alkylcarbonyloxy, aryl(C₁₋₄)alkylcarbonyloxy, C₁₋₄ alkylsulphinyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl or C₁₋₄ alkylsulphonyloxy;

R₁ is C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl or C₂₋₄ alkynyl in which the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted on their terminal carbon atom with one, two or three halogen atoms, with a cyano group, with a C₁₋₄ alkylcarbonyl group, with a C₁₋₄ alkoxycarbonyl group or with a hydroxy group, or

R₁ is alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulphinylalkyl or alkylsulphonylalkyl in

which the total number of carbon atoms is 2 or 3, or

R_1 is a straight-chain C_{1-4} alkoxy group;

R_2 is H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxyethyl or benzyloxyethyl in which the phenyl ring of the benzyl moiety is optionally substituted with C_{1-4} alkoxy;

5 R_3 and R_4 are independently H, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl or C_{2-3} alkynyl provided that both are not H and that when both are other than H their combined total of carbon atoms does not exceed 4, or

R_3 and R_4 join with the carbon atom to which they are attached to form a 3 or 4 membered carbocyclic ring optionally containing one O, S or N atom and
10 optionally substituted with halo or C_{1-4} alkyl; and

R_5 is H, C_{1-4} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl in which the alkyl or cycloalkyl group is optionally substituted with halo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, cyano, C_{1-4} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy, mono- or di(C_{1-4})alkylaminocarbonyloxy, $-S(O)_n(C_{1-6})$ -alkyl where n is 0, 1 or 2, triazolyl (e.g. 1,2,4-triazol-1-yl), tri(C_{1-4})alkylsilyloxy,
15 optionally substituted phenoxy, optionally substituted thienyloxy, optionally substituted benzyloxy or optionally substituted thienylmethoxy, or
 R_5 is optionally substituted phenyl, optionally substituted thienyl or optionally substituted benzyl,

in which the optionally substituted phenyl and thienyl rings of the R_5 values are
20 optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, hydroxy, mercapto, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkenyloxy, C_{2-4} alkynyloxy, halo (C_{1-4})alkyl, halo(C_{1-4})alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halo(C_{1-4})alkylthio, hydroxy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl(C_{1-4})alkyl, phenoxy, benzyloxy, benzoyloxy, cyano, isocyano,
25 thiocyanato, isothiocyanato, nitro, $-NR^mR^n$, $-NHCOR^m$, $-NHCONR^mR^n$, $-CONR^mR^n$, $-SO_2R^m$, $-OSO_2R^m$, $-COR^m$, $-CR^m=NR^n$ or $-N=CR^mR^n$, in which R^m and R^n are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl, halo(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo(C_{1-4})alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl(C_{1-4})alkyl, phenyl or benzyl, the phenyl and benzyl groups being optionally substituted with halogen,
30 C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy.

2. A compound according to claim 1 wherein R_5 is other than H.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R is H or halo, cyano.
4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R₁ is methyl,
5 ethyl, *n*-propyl, 2,2,2-trifluoromethyl, cyanomethyl, acetylmethyl,
methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl,
methoxymethyl, methylthiomethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-methyl-
thioethyl, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy or *n*-butoxy.
- 10 5. A compound according to any one of the preceding claims wherein R₁ is ethyl,
methoxy, ethoxy or methoxymethyl.
6. A compound according to any one of the preceding claims wherein R₂ is H.
- 15 7. A compound according to any one of the preceding claims wherein both R₃ and
R₄ are methyl.
8. A compound according to any one of the preceding claims wherein R₅ is H,
methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl, 1-methoxyethyl, *tert*-butyldimethyl-
20 siloxymethyl, 3-cyanopropyl, 3-methoxypropyl, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propyl, 3-
methylthiopropyl, 3-methanesulphinylpropyl or 3-methanesulphonylpropyl.
9. A compound according to claim 1 wherein one of X and Y is N and the other is
CR or both of X and Y are N;
25 Z is H;
R is H, halo, C₁₋₈ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₁₋₈ alkoxy,
C₁₋₈ alkylthio, nitro, amino, mono- or di-(C₁₋₆)alkylamino, mono- or di-(C₂₋₆)-
alkenylamino, mono- or di-(C₂₋₆)alkynylamino, formylamino, C₁₋₄ alkyl(formyl)-
amino, C₁₋₄ alkylcarbonylamino, C₁₋₄ alkyl(C₁₋₄ alkylcarbonyl)amino, cyano,
30 formyl, C₁₋₄ alkylcarbonyl, C₁₋₄ alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- or di-
(C₁₋₄)alkylaminocarbonyl, carboxy, C₁₋₄ alkylcarbonyloxy, aryl(C₁₋₄)alkyl-
carbonyloxy, C₁₋₄ alkylsulphinyl, C₁₋₄ alkylsulphonyl or C₁₋₄ alkylsulphonyloxy;

R_1 is C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl or C_{2-4} alkynyl in which the alkyl, alkenyl and alkynyl groups are optionally substituted on their terminal carbon atom with one, two or three halogen atoms, with a cyano group, with a C_{1-4} alkylcarbonyl group, with a C_{1-4} alkoxy carbonyl group or with a hydroxy group, or

5 R_1 is alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulphinylalkyl or alkylsulphonylalkyl in which the total number of carbon atoms is 2 or 3, or R_1 is a straight-chain C_{1-4} alkoxy group;

R_2 is H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxymethyl or benzyloxymethyl in which the phenyl ring of the benzyl moiety is optionally substituted with C_{1-4} alkoxy;

10 R_3 and R_4 are independently H, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl or C_{2-3} alkynyl provided that both are not H and that when both are other than H their combined total of carbon atoms does not exceed 4, or

R_3 and R_4 join with the carbon atom to which they are attached to form a 3 or 4 membered carbocyclic ring optionally containing one O, S or N atom and optionally substituted with halo or C_{1-4} alkyl; and

15 R_5 is H, C_{1-4} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl in which the alkyl or cycloalkyl group is optionally substituted with halo, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, cyano, C_{1-4} alkylcarbonyloxy, aminocarbonyloxy or mono- or di(C_{1-4})alkylaminocarbonyloxy, tri(C_{1-4})alkyl-silyloxy, optionally substituted phenoxy, optionally substituted thienyloxy, optionally substituted benzyloxy or optionally substituted thienylmethoxy, or

R_5 is optionally substituted phenyl, optionally substituted thienyl or optionally substituted benzyl,

25 in which the optionally substituted phenyl and thienyl rings of the R_5 values are optionally substituted with one, two or three substituents selected from halo, hydroxy, mercapto, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{2-4} alkenyloxy, C_{2-4} alkynyloxy, halo (C_{1-4})alkyl, halo(C_{1-4})alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halo(C_{1-4})alkylthio, hydroxy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy(C_{1-4})alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl(C_{1-4})alkyl, phenoxy, benzyloxy, benzoyloxy, cyano, isocyano, thiocyanato, isothiocyanato, nitro, $-NR^mR^n$, $-NHCOR^m$, $-NHCONR^mR^n$, $-CONR^mR^n$, $-SO_2R^m$, $-OSO_2R^m$, $-COR^m$, $-CR^m=NR^n$ or $-N=CR^mR^n$, in which R^m and R^n are independently hydrogen, C_{1-4} alkyl, halo(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy, halo(C_{1-4})alkoxy,

30

C₁₋₄ alkylthio, C₃₋₆ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl(C₁₋₄)alkyl, phenyl or benzyl, the phenyl and benzyl groups being optionally substituted with halogen, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy.

- 5 10. A compound according to claim 1 wherein one of X and Y is N and the other is CR or both of X and Y are N; Z is H; R is H, halo or cyano; R₁ methyl, ethyl, *n*-propyl, 2,2,2-trifluoromethyl, cyanomethyl, acetylmethyl, methoxycarbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, methoxy, ethoxy, *n*-propoxy or *n*-butoxy; R₂ is H; R₃ and R₄ are both methyl; and R₅ is H, methyl, hydroxymethyl, methoxymethyl, 1-methoxyethyl, *tert*-butyldimethylsiloxyethyl, 3-cyanopropyl, 3-methoxypropyl, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propyl, 3-methylthiopropyl, 3-methanesulphinylpropyl or 3-methanesulphonylpropyl.
- 10 11. A process for preparing a compound according to claim 1 as herein described.
12. A fungicidal composition comprising a fungicidally effective amount of a compound of formula (1) as claimed in claim 1 or 9 and a suitable carrier or diluent therefor.
- 20 13. A method of combating or controlling phytopathogenic fungi which comprises applying a fungicidally effective amount of a compound of formula (1) as defined in claim 1 or a composition according to claim 12 to a plant, to a seed of a plant, to the locus of the plant or seed or to soil or any other plant growth medium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 03/04631

79

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N43/42 C07D215/20 C07D239/74 C07D215/02 C07D215/60
C07D215/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 21, 3 August 2001 (2001-08-03) & JP 2001 089453-A (KUMIAI CHEM IND CO LTD; IHARA CHEM IND CO LTD), 3 April 2001 (2001-04-03) cited in the application abstract tables 1-19	1,12
A	WO 99 33810 A (IHARA CHEMICAL IND CO ; KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO (JP); MATSUMOTO) 8 July 1999 (1999-07-08) cited in the application tables 1-18 claims	1,12

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2004

Date of mailing of the international search report

09.02.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518, Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 346-3040, Tx. 31 051 apo nl,
Fax: (+31-70) 346-3016

Authorized officer

Fanni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 03/04631

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 940 392 A (IHARA CHEMICAL IND CO ;KUMAII CHEMICAL INDUSTRY CO LT (JP)) 8 September 1999 (1999-09-08) page 2, paragraph 1 claim 1 -----	1,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 03/04631

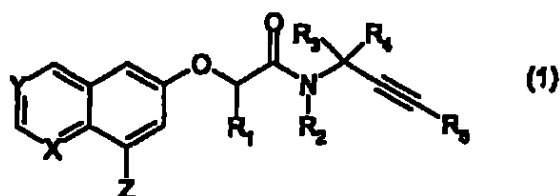
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2001089453	A	03-04-2001	NONE	
WO 9933810	A	08-07-1999	AU 1685999 A WO 9933810 A1 JP 11263776 A	19-07-1999 08-07-1999 28-09-1999
EP 0940392	A	08-09-1999	AU 4725497 A BR 9712471 A EP 0940392 A1 US 6090815 A CN 1235598 A ,B WO 9818766 A1 KR 2000052706 A RU 2194040 C2 TW 436264 B	22-05-1998 26-10-1999 08-09-1999 18-07-2000 17-11-1999 07-05-1998 25-08-2000 10-12-2002 28-05-2001

QUINOLIN-, ISOQUINOLIN- Y QUINAZOLIN-OXIALQUILAMIDAS Y SU USO COMO FUNGICIDAS

Esta invención se refiere a novedosas N-alquinil-2-quinolin-(isoquinolin- y quinazolin-)oxialquilamidas, a procesos para su preparación, a composiciones que las contienen y a métodos para su utilización para combatir hongos, especialmente infecciones fungales de plantas.

Se describen diversos derivados de ácido quinolin-8-oxialcancarboxílico como útiles como antídotos para herbicidas o como sustancias protectoras herbicidas (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.881.966, 4.902.340 y 5.380.852). Ciertos derivados de amida del ácido heteroariloxi(tio)alcanoico se describen en, por ejemplo, el documento WO 99/33810, Patente de los Estados Unidos 6090815 y Patente Japonesa 2001089453, junto con su utilización como fungicidas agrícolas y hortícolas. Adicionalmente, ciertos derivados de amidas del ácido fenoxialcanoico se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4116677 y 4168319, junto con su utilización como herbicidas y herbicidas contra el mildew.

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de la fórmula general (1):



en la cual

uno de X e Y es N o N-óxido y el otro es CR o ambos de X e Y son N;

Z es H, halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente

sustituido con halo o alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, aliloxi), alquiniloxi C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, propargiloxi), ciano, nitro, alcoxicarbonilo C₁₋₄, -OSO₂R', S(O)_nR', -COR'', -CONR''R'', -CR''=NOR', NR''R'', NR''COR', NR''COR', NR''CO₂R' donde n es 0, 1 o 2, R' es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con halógeno y R'' y R''' son independientemente H o alquilo C₁₋₈ o, en el caso de -CONR''R'', pueden juntarse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un solo átomo de nitrógeno, átomos de carbono saturado y opcionalmente un solo átomo de oxígeno;

R es H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, nitro, amino, mono- o di-alquil(C₁₋₈) amino, mono- o di-alquenil(C₂₋₈) amino, mono- o di-alquinil(C₂₋₈) amino, formilamino, alquil C₁₋₄(formil)amino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alcoxiC₁₋₄carbonilamino, alquil C₁₋₄(alquil C₁₋₄carbonil)amino, ciano, formilo, alquilC₁₋₄carbonilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil(C₁₋₄)-aminocarbonilo, carboxi, alquilC₁₋₄carboniloxi, arilalquil(C₁₋₄)carboniloxi, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquilC₁₋₄ sulfonilo o alquil C₁₋₄sulfoniloxi;

R₁ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ en los cuales los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en su átomo de carbono terminal con uno, dos o tres átomos de halógeno (por ejemplo, 2,2,2-trifluoretilo), con un grupo ciano (por ejemplo cianometilo), con un grupo alquilC₁₋₄carbonilo (por ejemplo, acetilmetilo), con un grupo alcoxiC₁₋₄carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilmetilo y metoxycarboniletilo) o con un grupo hidroxil (por ejemplo, hidroximetilo) o

R₁ es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo o alquilsulfonilalquilo en los cuales la cantidad total de átomos de carbono es 2 o 3 (por ejemplo, metoximetilo, metiltiotmetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo y 2-metiltioetilo) o

R_1 es un grupo alcoxi C_{1-4} de cadena recta (es decir, metoxi, etoxi, n-propoxi y n-butoxi);

R_2 es H, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} metilo o benciloximetilo en donde el anillo de fenilo de la porción bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} siempre que ambos no sean H y que cuando ambos son distintos a H su cantidad total combinada de átomos de carbono no exceda 4, o

R_3 y R_4 se juntan con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, S o N y opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_{1-4} ; y

R_5 es H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} en donde el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , ciano, alquil C_{1-4} carboniloxi, aminocarboniloxi, mono- o dialquil(C_{1-4})aminocarboniloxi, -S(O) $_n$ alquilo(C_{1-6}) donde n es 0, 1 o 2, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), trialquil(C_{1-4})sililoxi, fenoxi opcionalmente sustituido, tieniloxi opcionalmente sustituido, benciloxi opcionalmente sustituido o tienilmetoxi opcionalmente sustituido, o

R_5 es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

en los cuales los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores R_5 son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxil, mercapto, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{2-4} , alquiniloxi C_{2-4} , halo alquil(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} tio, haloalquil(C_{1-4})tio, hidroxialquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4})alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^mRⁿ, -NHCOR^m, -NHCONR^mRⁿ, -CONR^mRⁿ, -SO₂R^m, -OSO₂R^m, -COR^m, -CR^m=NRⁿ o -N=CR^mRⁿ, en donde R^m y

R^n son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} io, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

Los compuestos de la invención contienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico (y por lo menos dos cuando R_3 y R_4 son diferentes) y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros) o como mezclas de tales. Sin embargo, estas mezclas pueden ser separadas en isómeros individuales o pares de isómeros, y esta invención abarca a tales isómeros y sus mezclas en todas las proporciones. Se espera que para cualquier compuesto determinado, un isómero puede ser más activo como fungicida que otro.

Excepto donde se manifieste lo contrario, los grupos alquilo y las porciones alquílicas de alcoxi, alquilio, etc., contienen adecuadamente entre 1 y 4 átomos de carbono en la forma de cadenas rectas o ramificadas. Ejemplos son metilo, etilo, n- e iso-propilo y n-, sec-, iso- y ter-butilo. Donde las porciones alquílicas contienen 5 o 6 átomos de carbono, ejemplos son n-pentilo y n-hexilo.

Las porciones alquénilo y alquínilo también contienen adecuadamente entre 2 y 4 átomos de carbono en la forma de cadenas rectas o ramificadas. Ejemplos son alilo, etínilo y propargilo.

Halo incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Más comúnmente es flúor, cloro o bromo y generalmente flúor o cloro.

De particular interés son los compuestos de la fórmula general (1) donde X es N e Y es CR (quinolinas). También de interés son aquellos compuestos donde X e Y ambos son N (quinazolininas) y donde Y es N y X es CR (isoquinolinas).

Típicamente R es H, halo (por ejemplo, cloro o bromo) o ciano.

Z es típicamente H o halo (por ejemplo bromo).

Típicamente, R_1 es metilo, etilo, n-propilo, 2,2,2-trifluormetilo, cianometilo, acetilmetilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltio-etilo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi. Etilo es un valor preferido de R_1 aunque también de particular interés son metoxi, etoxi y metoximetilo.

Típicamente R_2 es H y por lo menos uno, pero preferentemente ambos de R_3 y R_4 son metilo.

Cuando uno de R_3 y R_4 es H, el otro puede ser metilo, etilo o n- o iso-propilo.

Cuando uno de R_3 y R_4 es metilo, el otro puede ser H o etilo aunque es preferentemente también metilo. R_2 también incluye alcoxC₁₋₄metilo y benciloximetilo en donde el anillo de fenilo del grupo bencilo porta opcionalmente un sustituyente alcoxi, por ejemplo, un sustituyente metoxi. Tales valores de R_2 proporcionan compuestos de fórmula (1) que se creen que son compuestos pro-pesticidas.

Típicamente R_5 es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, ter-butildimetilsiloximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metansulfinilpropilo o 3-metansulfonilpropilo. De particular interés son compuestos donde R_5 es metilo, metoximetilo o cianopropilo.

En un aspecto la invención provee un compuesto de la fórmula general (1) en donde X, Y, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son según se definieron anteriormente excepto que R_5 es distinto a H.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula general (1)

en donde

uno de X e Y es N y el otro es CR o ambos de X e Y son N;

Z es H;

R es H, halo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, nitro, amino, mono- o di-alquil(C₁₋₈) amino, mono- o di-alquenil(C₂₋₈) amino, mono- o di-alquinil(C₂₋₈) amino, formilamino, alquil C₁₋₄(formil)amino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄(alquil C₁₋₄carbonil)amino, ciano, formilo, alquilC₁₋₄carbonilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil(C₁₋₄)-aminocarbonilo, carboxi, alquilC₁₋₄carboniloxi, arilalquil(C₁₋₄)carboniloxi, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquilC₁₋₄ sulfonilo o alquil C₁₋₄sulfoniloxi;

R₁ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ en los cuales los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en su átomo de carbono terminal con uno, dos o tres átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo alquilC₁₋₄carbonilo, con un grupo alcoxiC₁₋₄carbonilo o con un grupo hidroxil, o

R₁ es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo o alquilsulfonilalquilo en los cuales la cantidad total de átomos de carbono es 2 o 3, o

R₁ es un grupo alcoxi C₁₋₄ de cadena recta;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄metilo o benciloximetilo en donde el anillo de fenilo de la porción bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃ siempre que ambos no sean H y que cuando ambos son distintos a H su cantidad total combinada de átomos de carbono no exceda 4, o

R₃ y R₄ se juntan con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, S o N y opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₄; y

R₅ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆ en donde el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxil, alcoxi C₁₋₈, alquilC₁₋₈tio, ciano, alquilC₁₋₄carboniloxil, aminocarboniloxil, mono- o dialquil(C₁₋₄)aminocarboniloxil, trialquil(C₁₋₄)sililoxil, fenoxil opcionalmente sustituido, tieniloxil

opcionalmente sustituido, benciloxi opcionalmente sustituido o tienilmetoxi opcionalmente sustituido, o

R_5 es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

en los cuales los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores R_5 son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{2-4} , alquiniloxi C_{2-4} , halo alquil(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} tio, haloalquil(C_{1-4})tio, hidroxialquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, $-NR^mR^n$, $-NHCOR^m$, $-NHCONR^mR^n$, $-CONR^mR^n$, $-SO_2R^m$, $-OSO_2R^m$, $-COR^m$, $-CR^m=NR^n$ o $-N=CR^mR^n$, en donde R^m y R^n son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} tio, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula general (1) en donde uno de X e Y es N y el otro es CR o ambos de X e Y son N; Z es H; R es H, halo o ciano R_1 es metilo, etilo, n-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, cianometilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi; R_2 es H; R_3 y R_4 ambos son metilo; y R_5 es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, ter-butildimetilsiloximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metansulfinilpropilo o 3-metansulfonilpropilo. Preferentemente, R_1 es etilo, metoxi, etoxi o metoximetilo, especialmente etilo. Preferentemente R_5 es metilo, metoximetilo o 3-cianopropilo.

Los compuestos que forman parte de la invención son ilustrados en las Tablas 1 a 152 a continuación.

Los compuestos en la Tabla 1 son de la fórmula general (1) donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es etilo, R₂ es H, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores proporcionados en la tabla.

Tabla 1

Compuesto No.	R ₅
1	H
2	CH ₃
3	C ₂ H ₅
4	n-C ₃ H ₇
5	i-C ₃ H ₇
6	n-C ₄ H ₉
7	sec-C ₄ H ₉
8	iso-C ₄ H ₉
9	ter-C ₄ H ₉
10	HOCH ₂
11	HOC ₂ H ₄
12	CH ₃ OCH ₂
13	CH ₃ OCH ₂ CH ₂
14	C ₂ H ₅ OCH ₂
15	CH ₃ (CH ₃ O)CH
16	n-C ₃ H ₇ OCH ₂
17	n-C ₃ H ₇ OC ₂ H ₄
18	t-C ₄ H ₉ OCH ₂
19	t-C ₄ H ₉ OC ₂ H ₄
20	CH ₃ SCH ₂

21	$\text{CH}_3\text{SC}_2\text{H}_4$
22	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}_2$
23	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SC}_2\text{H}_4$
24	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{SCH}_2$
25	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SCH}_2$
26	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$
27	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_4$
28	$4\text{-t-C}_4\text{H}_9\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
29	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
30	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
31	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
32	$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
33	$2\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
34	$3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$
35	$3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
36	$3,5\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$
37	$4\text{-CF}_3\text{O-C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$
38	$2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
39	$4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
40	$2\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
41	$2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
42	$2\text{-CH}_3\text{-4-Cl-C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$
43	$2\text{-CH}_3\text{5-F-C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$
44	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$
45	tien-2-il-OCH_2
46	tien-3-il-OCH_2
47	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2$

48	tien-2-il-CH ₂ OCH ₂
49	tien-3-il-CH ₂ OCH ₂
50	ter-C ₄ H ₉ (CH ₃) ₂ SiOCH ₂
51	ter-C ₄ H ₉ (CH ₃) ₂ SiOC ₂ H ₄
52	C ₈ H ₅
53	4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄
54	4-F-C ₆ H ₄
55	4-Cl-C ₆ H ₄
56	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
57	4-Br-C ₆ H ₄
58	3CH ₃ CO-C ₆ H ₄
59	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
60	3-CF ₃ -C ₆ H ₄
61	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃
62	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄
63	2-CF ₃ -C ₆ H ₄
64	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
65	2-Br-C ₆ H ₄
66	2-Cl-C ₆ H ₄
67	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃
68	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃
69	3-Cl-C ₆ H ₄
70	tien-2-ilo
71	tien-3-ilo
72	C ₆ H ₅ CH ₂
73	4-t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ CH ₂
74	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂

75	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂
76	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
77	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂
78	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂
79	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂
80	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
81	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂
82	4-CF ₃ O-C ₆ H ₅ CH ₂
83	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
84	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
85	2-Br-C ₆ H ₄ CH ₂
86	2-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂
87	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂
88	2-CH ₃ -5-F-C ₆ H ₃ CH ₂
89	3-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂
90	NC(CH ₂) ₂ CH ₂
91	Cl(CH ₂) ₂ CH ₂
92	F(CH ₂) ₂ CH ₂
93	NCCH ₂ CH ₂
94	ClCH ₂ CH ₂
95	FCH ₂ CH ₂
96	CH ₃ SO(CH ₂) ₂ CH ₂
97	CH ₃ SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂
98	1,2,4-triazol-1-il-(CH ₂) ₂ CH ₂
99	CH ₃ SOCH ₂ CH ₂
100	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂
101	1,2,4-triazol-1-il-CH ₂ CH ₂

Tabla 2

La Tabla 2 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 2 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 2 R₁ es metilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 2 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 2 R₁ es metilo en lugar de etilo.

Tabla 3

La Tabla 3 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es n-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 3 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 3 R₁ es n-propilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 3 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 3 R₁ es n-propilo en lugar de etilo.

Tabla 4

La Tabla 4 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es 2,2,2-trifluoretilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 4 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 2 R₁ es 2,2,2-trifluoretilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 4 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 4 R₁ es 2,2,2-trifluoretilo en lugar de etilo.

Tabla 5

La Tabla 5 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es cianometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 5 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 5 R₁ es cianometilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 5 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 5 R₁ es cianometilo en lugar de etilo.

Tabla 6

La Tabla 6 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es acetilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 6 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 6 R₁ es acetilmetilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 6 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 2 R₁ es acetilmetilo en lugar de etilo.

Tabla 7

La Tabla 7 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoxycarbonilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 7 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 7 R₁ es metoxycarbonilmetilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 7 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 7 R₁ es metoxycarbonilmetilo en lugar de etilo.

Tabla 8

La Tabla 8 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoxycarboniletilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 8 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 8 R₁ es metoxycarboniletilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 8 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 8 R₁ es metoxycarboniletilo en lugar de etilo.

Tabla 9

La Tabla 9 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es hidroximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 9 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 9 R₁ es hidroximetilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 9 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 9 R₁ es hidroximetilo en lugar de etilo.

Tabla 10

La Tabla 10 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es hidroxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 10 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 10 R₁ es hidroxietilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 10 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 10 R₁ es hidroxietilo en lugar de etilo.

Tabla 11

La Tabla 11 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 11 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 11 R₁ es metoximetilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 11 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 11 R₁ es metoximetilo en lugar de etilo.

Tabla 12

La Tabla 12 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metiltiométilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 12 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 12 R₁ es metiltiométilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 12 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 12 R₁ es metiltiométilo en lugar de etilo.

Tabla 13

La Tabla 13 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es etoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 13 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 13 R₁ es etoximetilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 13 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 13 R₁ es etoximetilo en lugar de etilo.

Tabla 14

La Tabla 14 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es 2-metoxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 14 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 14 R₁ es 2-metoxietilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 14 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 14 R₁ es 2-metoxietilo en lugar de etilo.

Tabla 15

La Tabla 15 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es 2-metitoetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 15 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 15 R₁ es 2-metitoetilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 15 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 15 R₁ es 2-metitoetilo en lugar de etilo.

Tabla 16

La Tabla 16 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 16 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 16 R₁ es metoxi en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 16 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 16 R₁ es metoxi en lugar de etilo.

Tabla 17

La Tabla 17 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es etoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 17 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 17 R₁ es etoxi en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 17 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 17 R₁ es etoxi en lugar de etilo.

Tabla 18

La Tabla 18 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es n-propoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 18 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 18 R₁ es n-propoxi en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 18 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 18 R₁ es n-propoxi en lugar de etilo.

Tabla 19

La Tabla 19 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es n-butoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 19 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 19 R₁ es metilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 19 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 19 R₁ es n-butoxi en lugar de etilo.

Tabla 20

La Tabla 20 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es etilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 20 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 20 R₁ es etilo en lugar de etilo. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 20 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 20 R₁ es etilo en lugar de etilo.

Tabla 21

La Tabla 21 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 21 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 21 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 21 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 21 Y es N en lugar de CH.

Tabla 22

La Tabla 22 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es n-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 22 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 3 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 22 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 22 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 3, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 22 Y es N en lugar de CH.

Tabla 23

La Tabla 23 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es 2,2,2-trifluoretilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 23 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 4 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 23 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 23 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 4, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 23 Y es N en lugar de CH.

Tabla 24

La Tabla 24 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es cianometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 24 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 5 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 24 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 24 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 5, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 24 Y es N en lugar de CH.

Tabla 25

La Tabla 25 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es acetilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 25 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 6 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 25 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 25 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 6, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 25 Y es N en lugar de CH.

Tabla 26

La Tabla 26 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es metoxycarbonilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 26 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 26 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 26 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 26 Y es N en lugar de CH.

Tabla 27

La Tabla 27 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es metoxycarboniletilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 27 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 8 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 27 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 27 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 8, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 27 Y es N en lugar de CH.

Tabla 28

La Tabla 28 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es hidroximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 28 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 9 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 28 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 28 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 9, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 28 Y es N en lugar de CH.

Tabla 29

La Tabla 29 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es hidroxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 29 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 10 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 29 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 29 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 10, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 29 Y es N en lugar de CH.

Tabla 30

La Tabla 30 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 30 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 11 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 30 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 30 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 11, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 30 Y es N en lugar de CH.

Tabla 31

La Tabla 31 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es metiltiométilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 31 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 12 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 31 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 31 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 12, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 31 Y es N en lugar de CH.

Tabla 32

La Tabla 32 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es etoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 32 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 13 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 32 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 32 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 13, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 32 Y es N en lugar de CH.

Tabla 33

La Tabla 33 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es 2-metoxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 33 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 33 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 33 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 33 Y es N en lugar de CH.

Tabla 34

La Tabla 34 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es 2-metiltoetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 34 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 15 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 34 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 34 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 15, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 34 Y es N en lugar de CH.

Tabla 35

La Tabla 35 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es metoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 35 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 16 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 35 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 35 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 16, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 35 Y es N en lugar de CH.

Tabla 36

La Tabla 36 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es etoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 36 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 17 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 36 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 36 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 17, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 36 Y es N en lugar de CH.

Tabla 37

La Tabla 37 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es n-propoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 37 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 18 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 37 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 37 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 18, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 37 Y es N en lugar de CH.

Tabla 38

La Tabla 38 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X e Y ambos son N, Z es H, R₁ es n-butoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 38 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 19 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 38 Y es N en lugar de CH. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 38 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 19, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 38 Y es N en lugar de CH.

Tabla 39

La Tabla 39 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es etilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 39 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 1 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 39 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 39 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 39 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 40

La Tabla 40 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 40 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 2 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 40 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 40 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 2, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 40 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 41

La Tabla 41 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es n-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 41 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 3 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 41 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 41 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 3, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 41 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 42

La Tabla 42 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es 2,2,2-trifluoretilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 42 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 4 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 42 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 42 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 4, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 42 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 43

La Tabla 43 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es cianometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 43 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 5 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 43 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 43 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 5, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 43 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 44

La Tabla 44 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es acetilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 44 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 6 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 44 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 44 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 6, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 44 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 45

La Tabla 45 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoxycarbonilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 45 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 45 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 45 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 45 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 46

La Tabla 46 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoxycarboniletilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 46 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 8 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 46 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 46 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 8, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 46 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 47

La Tabla 47 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es hidroximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 47 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 9 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 47 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similamente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 47 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 9, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 47 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 48

La Tabla 48 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es hidroxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 48 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 10 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 48 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similamente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 48 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 10, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 48 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 49

La Tabla 49 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 49 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 11 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 49 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similamente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 49 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 11, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 49 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 50

La Tabla 50 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metiltiometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 50 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 12 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 50 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 50 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 12, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 50 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 51

La Tabla 51 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es etoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 51 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 13 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 51 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 51 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 13, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 51 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 52

La Tabla 52 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es 2-metoxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 52 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 14 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 52 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 52 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 14, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 52 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 53

La Tabla 53 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es 2-metilbutoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 53 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 15 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 53 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 53 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 15, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 53 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 54

La Tabla 54 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 54 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 16 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 54 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 54 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 16 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 55

La Tabla 55 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es etoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 55 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 17 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 55 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 55 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 17, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 55 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 56

La Tabla 56 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es n-propoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 56 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 18 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 56 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 56 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 18, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 56 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 57

La Tabla 57 consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es n-butoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 57 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 19 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 57 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N. Similarmente, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 57 son iguales a los compuestos 2 a 101 de la Tabla 19, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 57 Y es N en lugar de CH y X es CH en lugar de N.

Tabla 58 a 76

Las Tablas 58 a 76 cada una consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CCl, Z es H, R₁ es según lo definido en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Estas tablas son iguales a las Tablas 1 a 19 (es decir, la Tabla 58 es la misma que la Tabla 1, la Tabla 59 es la misma que la Tabla 2, etc.), excepto que en cada una de las Tablas 58 a 76 Y es CCl en lugar de CH. R₁ en las Tablas 58 a 76 tiene el valor correspondiente a su valor en las Tablas 1 a

19, respectivamente (es decir, la Tabla 58 tiene el mismo valor de R_1 que la Tabla 1, la Tabla 59 tiene el mismo valor de R_1 que la Tabla 2, etc.).

Tabla 77 a 95

Las Tablas 77 a 95 cada una consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CBr, Z es H, R_1 es según lo definido en las Tablas 1 a 19, R_2 es hidrógeno, R_3 y R_4 ambos son metilo y R_5 tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Estas tablas son iguales a las Tablas 1 a 19 (es decir, la Tabla 77 es la misma que la Tabla 1, la Tabla 78 es la misma que la Tabla 2, etc.), excepto que en cada una de las Tablas 77 a 95 Y es CBr en lugar de CH. R_1 en las Tablas 77 a 95 tiene el valor correspondiente a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 77 tiene el mismo valor de R_1 que la Tabla 1, la Tabla 78 tiene el mismo valor de R_1 que la Tabla 2, etc.).

Tabla 96 a 114

Las Tablas 96 a 114 cada una consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CCN, Z es H, R_1 es según lo definido en las Tablas 1 a 19, R_2 es hidrógeno, R_3 y R_4 ambos son metilo y R_5 tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Estas tablas son iguales a las Tablas 1 a 19 (es decir, la Tabla 96 es la misma que la Tabla 1, la Tabla 97 es la misma que la Tabla 2, etc.), excepto que en cada una de las Tablas 96 a 114 Y es CCN en lugar de CH. R_1 en las Tablas 96 a 114 tiene el valor correspondiente a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 96 tiene el mismo valor de R_1 que la Tabla 1, la Tabla 97 tiene el mismo valor de R_1 que la Tabla 2, etc.).

Tabla 115 a 133

Las Tablas 115 a 133 cada una consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N, Y es CBr, Z es Br, R_1 es según lo definido en las Tablas 1 a 19, R_2 es hidrógeno, R_3 y R_4 ambos son metilo y R_5 tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Estas tablas son iguales a las Tablas 1 a 19 (es decir, la

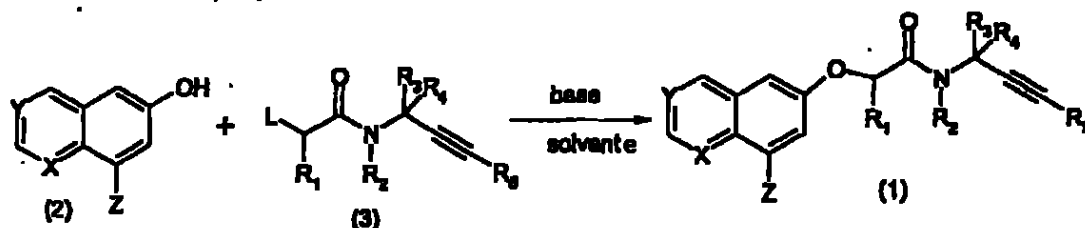
Tabla 115 es la misma que la Tabla 1, la Tabla 116 es la misma que la Tabla 2, etc.), excepto que en cada una de las Tablas 115 a 133 Y es CBr en lugar de CH y Z es Br en lugar de H. R₁ en las Tablas 115 a 133 tiene el valor correspondiente a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 115 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 1, la Tabla 116 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 2, etc.).

Tabla 134 a 152

Las Tablas 134 a 152 cada una consiste en 101 compuestos de la fórmula general (1), donde X es N-óxido, Y es CH, Z es H, R₁ es según lo definido en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ ambos son metilo y R₅ tiene los valores enlistados en la Tabla 1. Estas tablas son iguales a las Tablas 1 a 19 (es decir, la Tabla 134 es la misma que la Tabla 1, la Tabla 135 es la misma que la Tabla 2, etc.), excepto que en cada una de las Tablas 134 a 152 X es el N-óxido en lugar de N. R₁ en las Tablas 134 a 152 tiene el valor correspondiente a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 134 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 1, la Tabla 135 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 2, etc.).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados según lo mostrado en los Esquemas 1 a 10 que aparecen a continuación en donde X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados proporcionados anteriormente, R es alquilo C₁₋₄, R₆ es alquilo C₁₋₄ de cadena recta, R₇ y R₈ son independientemente H o alquilo C₁₋₄, L es un grupo saliente tal como un haluro, por ejemplo, yoduro, un grupo alquil o arilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo y tosilo, o un triflato, Hal es halógeno, R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, siempre que la cantidad total de átomos de carbono en R₉ y R₁₀ no exceda tres, R_c es alquilo C₁₋₆, bencilo opcionalmente sustituido o tienilmetilo opcionalmente sustituido y R_d tiene el significado que se le asignó en el texto.

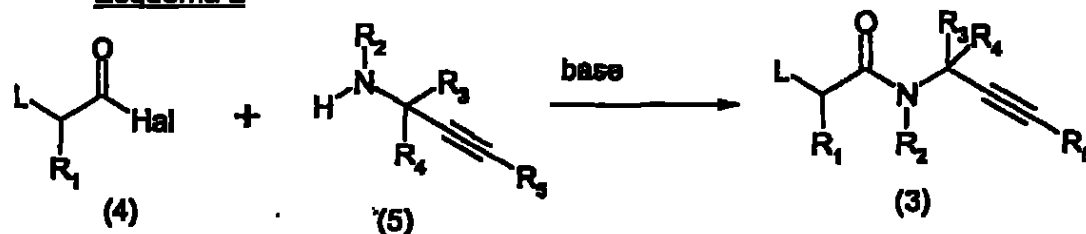
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula general (1) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un compuesto de la fórmula general (3) en presencia de una base en un solvente adecuado. Los solventes típicos incluyen N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, hidruro de sodio o diisopropiletilamina.



Esquema 1

Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de la fórmula general (3) se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de la fórmula general (5) con un haluro ácido de la fórmula general (4), o el anhídrido ácido correspondiente, en presencia de una base inorgánica u orgánica adecuada, tal como carbonato de potasio o diisopropiletilamina, en un solvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano.

Esquema 2



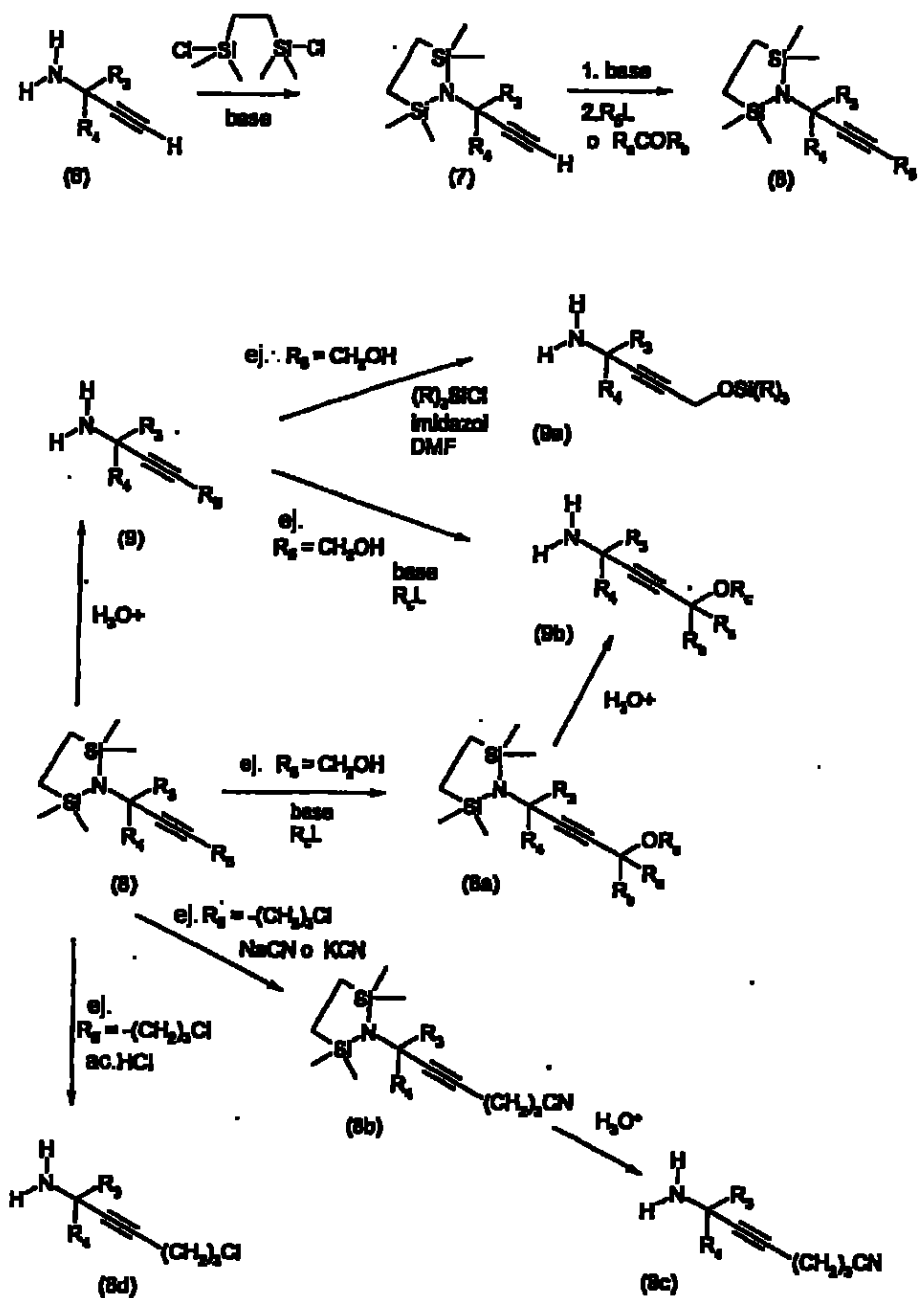
Como se muestra en el Esquema 3, las aminas de la fórmula general (5), en donde R₂ es H, corresponden a las aminas de la fórmula general (9) y se pueden preparar mediante alquilación de un aminoalquino protegido con sililo de la fórmula general (7) utilizando una base adecuada, tal como n-butilitio, seguido por reacción con un reactivo alquilante adecuado R₅L, tal como un alquilyoduro,

por ejemplo, metilioduro, para formar un compuesto alquilado de la fórmula general (8). En un procedimiento similar, un aminoalquino protegido con sililo de la fórmula general (7) puede hacerse reaccionar con un derivado de carbonilo R_4COR_6 , por ejemplo formaldehído, utilizando una base adecuada, tal como n-butilitio, para proporcionar un aminoalquino (8) que contiene una porción hidroxialquilo. El grupo protector sililo puede ser luego retirado de un compuesto de la fórmula general (8) con, por ejemplo, un ácido acuoso para formar un aminoalquino de la fórmula general (9). Los aminoalquinos de la fórmula general (9) pueden ser adicionalmente derivados, por ejemplo cuando R_5 es un grupo hidroxialquilo, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (9) con un agente sililante R_3SiCl , por ejemplo cloruro de t-butildimetilsililo, para dar un derivado sililado sobre oxígeno de la fórmula general (9a). Adicionalmente, un compuesto de la fórmula general (9) puede ser tratado con una base, tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de potasio seguida por un compuesto R_6L para dar un compuesto de la fórmula general (9b). En una secuencia alternativa, un compuesto de la fórmula general (8) puede ser tratado con una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio o potasio, seguido por un compuesto R_6L , donde L representa un halógeno o éster de sulfonato tal como OSO_2Me , o OSO_2 -4-tolilo, por ejemplo etilioduro, para proporcionar, compuestos de la fórmula general (8 a), los cuales luego de la remoción del grupo protector sililo, proporciona los compuestos de la fórmula general (9b).

Los compuestos de la fórmula general (8), donde R_5 es, por ejemplo, 3-cloropropilo pueden hacerse reaccionar con una sal de cianuro de metal, tal como cianuro de sodio, para proporcionar los compuestos de la fórmula general (8b), los cuales pueden ser luego hidrolizados, con por ejemplo un ácido acuoso, para dar las aminas de fórmula general (8c). Los compuestos de fórmula general (8),

donde R_5 es, por ejemplo, 3-cloropropilo se pueden hidrolizar, con por ejemplo un ácido acuoso, para proporcionar las aminas de fórmula general (8d).

Esquema 3



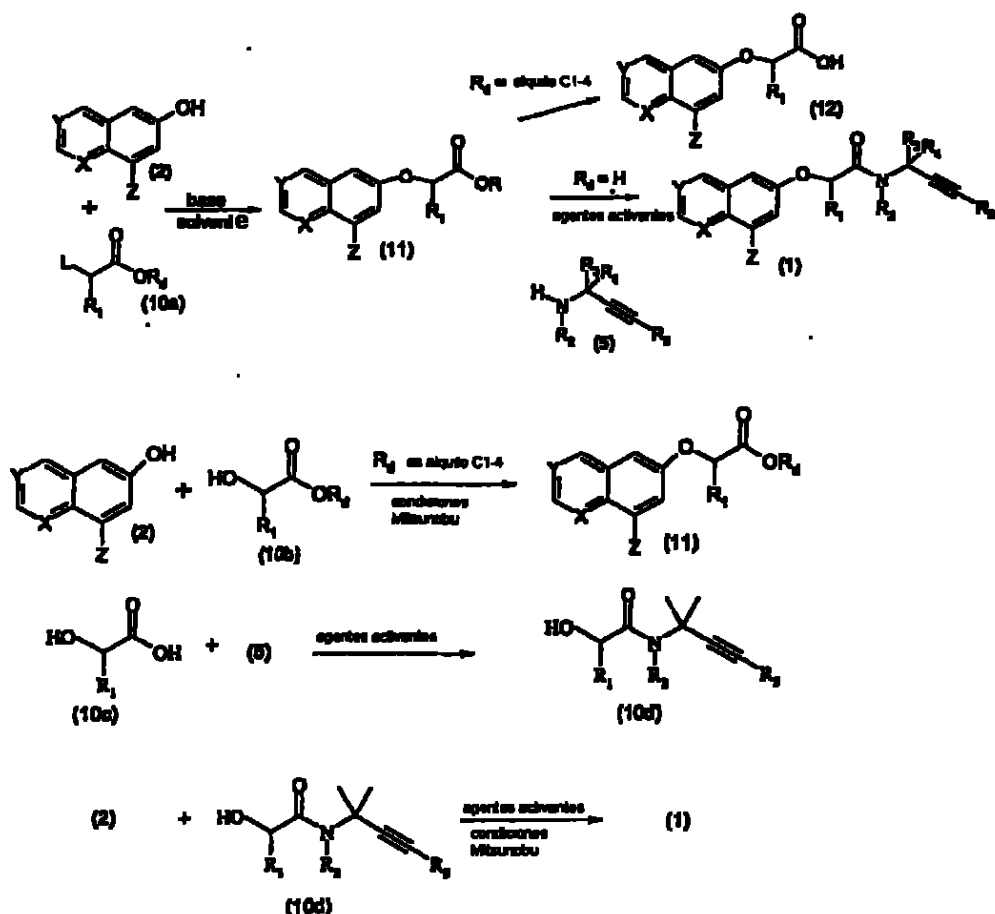
Los aminoalquinos protegidos con sililo de la fórmula general (7) pueden obtenerse haciendo reaccionar aminas de fórmula general (6) con 1,2-bis-(clorodimetilsilil)etano en presencia de una base adecuada, tal como una base de amina orgánica terciaria, por ejemplo, trietilamina.

Las aminas de la fórmula general (6) están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos de la literatura convencionales (véase, por ejemplo, EP-A-0834498).

Alternativamente, como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de la fórmula general (1) se pueden preparar condensando un compuesto de la fórmula general (11), en donde R es H con una amina de la fórmula general (5) utilizando reactivos activantes adecuados tal como 1-hidroxi-benzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida.

Donde R_2 es distinto a hidrógeno, el grupo R_2 puede ser introducido en un aminoalquino de la fórmula general (9) mediante técnicas conocidas para formar una amina de la fórmula general (5).

Esquema 4



Los compuestos de la fórmula general (12) se pueden preparar mediante la hidrólisis de los ésteres correspondientes de fórmula general (11), en donde R_d es alquilo C_{1-4} , utilizando técnicas conocidas. Los ésteres de la fórmula general (11), en donde R_d es alquilo C_{1-4} y también ácidos de la fórmula general (11), en donde R_d es H, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un éster o ácido de la fórmula general (10 a) en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida. Los ésteres o ácidos de la fórmula general (10 a) están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos de la literatura convencionales a partir de materiales comercialmente disponibles.

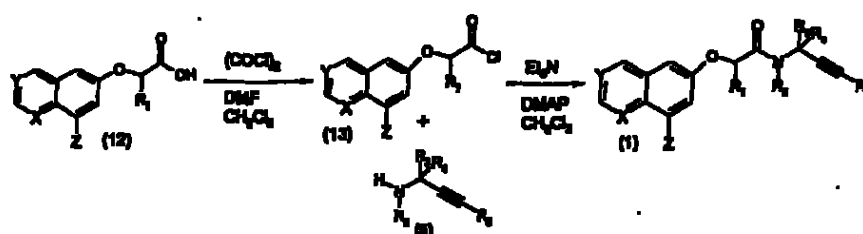
Alternativamente, como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de la fórmula general (11) se pueden preparar bajo condiciones Mitsunobu haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un compuesto de la fórmula general (10b), en donde R_4 es alquilo C_{1-4} , utilizando una fosfina, tal como trifenilfosfina, y un azoéster, tal como dietilazodicarboxilato.

Similarmente, los compuestos de la fórmula general (1) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (10d) con un compuesto de la fórmula general (2) bajo condiciones Mitsunobu utilizando una fosfina, tal como trifenilfosfina, y un azoéster, tal como dietilazodicarboxilato. Los compuestos de la fórmula general (10d) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula general (10c) y una amina de fórmula general (5) utilizando reactivos activadores adecuados tales como 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida. Los compuestos (10b) y (10c) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos.

En otro método, los compuestos de la fórmula general (1) se pueden preparar haciendo reaccionar un haluro ácido de la fórmula general (13) con una amina de la fórmula general (5) en un solvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, y un agente activador, tal como 4-dimetilaminopiridina.

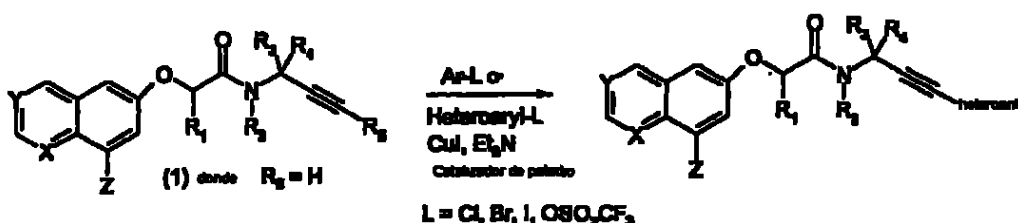
Como se muestra en el Esquema 5, un haluro ácido de la fórmula general (13) puede ser preparado mediante cloración de un compuesto de la fórmula general (12) con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, y en presencia de, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. Los compuestos de la fórmula general (12) corresponden a los compuestos de la fórmula general (11), en donde R es H.

Esquema 5



Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de la fórmula general (1), en donde R_5 es H, se pueden hacer reaccionar bajo condiciones Sonogashira con, por ejemplo, fenil o tienilcloruros, bromuros, yoduros o triflatos opcionalmente sustituidos para formar compuestos de fenilo o tienilo sustituido de fórmula general (1), en donde R_5 es un grupo fenilo o tienilo opcionalmente sustituido. Un catalizador de paladio adecuado es tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0).

Esquema 6

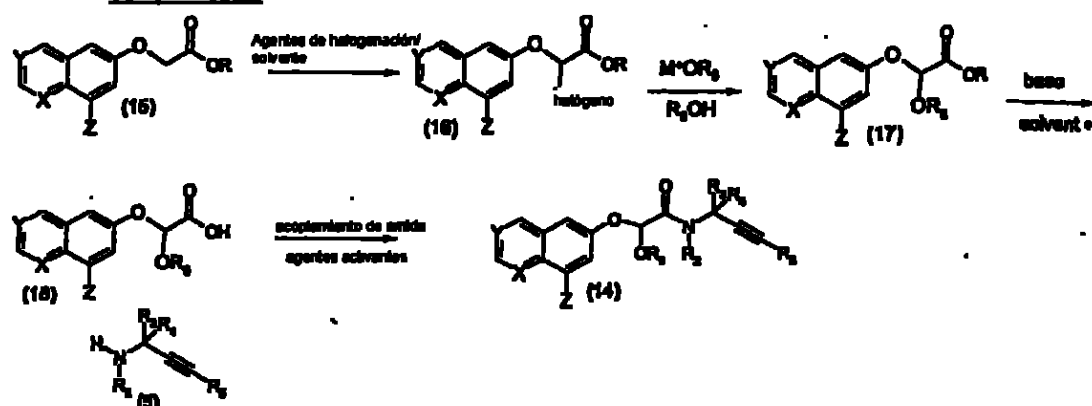


Los compuestos de la fórmula general (1) en donde R_1 es alcoxi C_{1-4} de cadena recta, tales como los compuestos de la fórmula general (14) en donde R_6 es según lo definido anteriormente, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7. Por ende, los ésteres de la fórmula (15) pueden ser halogenados para dar haloésteres de la fórmula general (16), mediante tratamiento con un agente halogenante adecuado, tal como N-bromosuccinimida, en un solvente adecuado tal como tetracloruro de carbono, a entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Los haloésteres de la fórmula general (16) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de metales alcalinos M^+OR_6 , donde M es sodio o potasio adecuadamente en, por ejemplo, un alcohol R_6OH como

solvente, a entre 0°C y 40°C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar compuestos de la fórmula general (17). Los ésteres (17) pueden ser hidrolizados a ácidos de la fórmula general (18), mediante tratamiento con un hidróxido de metales alcalinos, tal como hidróxido de sodio, en un alcohol acuoso R_6OH , a entre temperatura ambiente y reflujo.

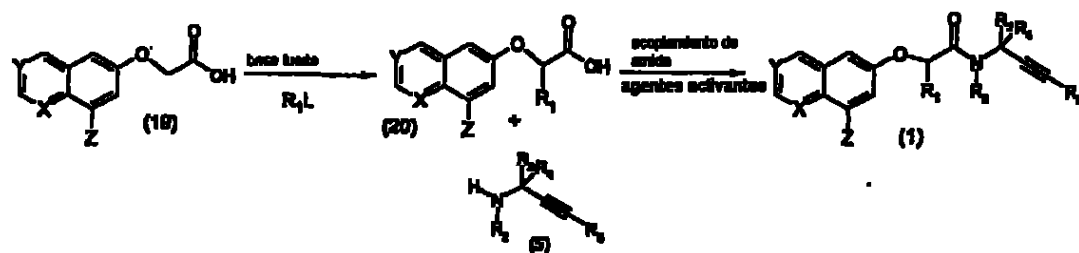
Un ácido carboxílico de la fórmula general (18) puede condensarse con una amina de la fórmula general (5) para dar un compuesto de la fórmula general (14), donde R_6 es según se definió anteriormente, utilizando reactivos activadores adecuados tales como 1-hidroxibenzotriazol y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida.

Esquema 7



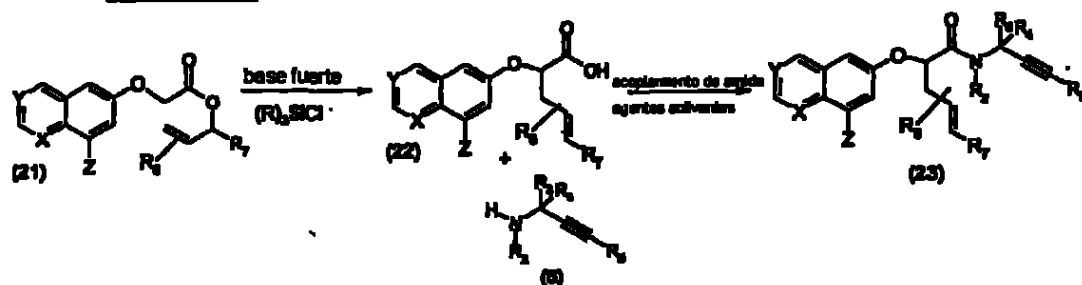
Los compuestos de la fórmula general (1), en donde R_1 es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{3-4} , alquino C_{3-4} , o un grupo alcoxialquilo donde el número total de átomos de carbono es 2 ó 3, podría prepararse como se muestra en el Esquema 8. De este modo, el ácido acético sustituido (19) podría tratarse con al menos dos equivalentes de una base, tal como diisopropilamida de litio, en un solvente adecuado tal como tetrahydrofurano, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente, con un agente alquilante tal como R_1L para dar ácidos carboxílicos de la fórmula general (20) luego de acidificación.

Esquema 8



Como se muestra en el Esquema 9, los compuestos de la fórmula general (1), donde R_1 es un grupo alquénilo C_{3-8} , podrían prepararse a partir de ésteres de la fórmula general (21), en donde R_7 y R_8 son según se definieron anteriormente. Los ésteres de la fórmula general (21) se tratan con una base fuerte, tal como *bis*(trimetilsilil)amida de litio, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente, preferentemente a -78°C , y luego se reaccionan con un cloruro de trialquilsililo $(R)_3\text{SiCl}$, tal como cloruro de trimetilsililo, o triflato de trialquilsililo $(R)_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$, y se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. Los ácidos resultantes de la fórmula general (22) obtenidos después de la hidrólisis pueden condensarse con aminas de la fórmula general (5) para dar los compuestos de la fórmula general (23), utilizando reactivos activadores adecuados tales como 1-hidroxi-benzotriazol y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-carbodiimida.

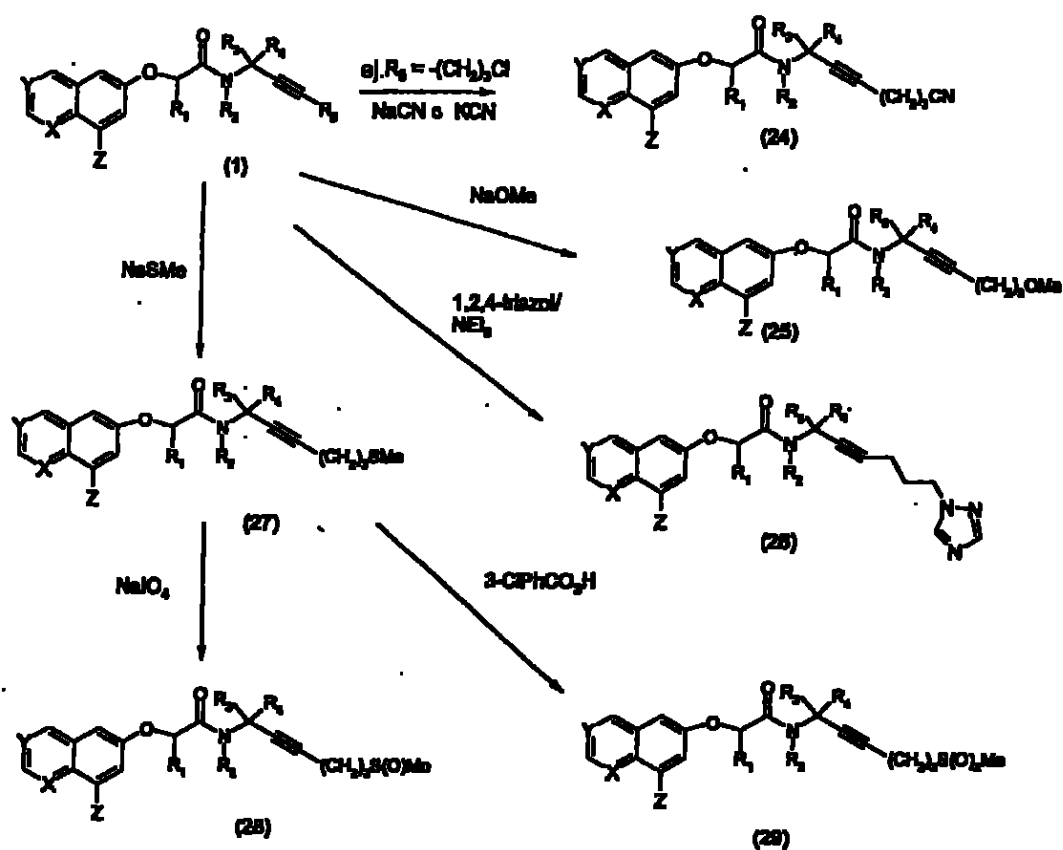
Esquema 9



Como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de la fórmula general (1), donde R_5 es por ejemplo 3-cloropropilo, pueden reaccionarse con varios nucleófilos tales como una sal de cianuro metálico, por ejemplo cianuro de sodio, para dar compuestos de la fórmula general (24), con alcóxidos metálicos, por ejemplo metóxido de sodio, para dar compuestos de la fórmula general (25),

con 1,2,4-triazol en presencia de una base tal como trietilamina para dar compuestos de la fórmula general (26) y con tioalcóxidos metálicos, por ejemplo metanotiolato de sodio, para dar compuestos de la fórmula general (27). Los compuestos de la fórmula general (27) pueden tratarse con agentes oxidantes tal como peryodato de sodio, para dar sulfóxidos de la fórmula general (28), o con agentes oxidantes tales como ácido 3-cloroperbenzoico, para dar sulfonas de la fórmula general (29).

Esquema 10

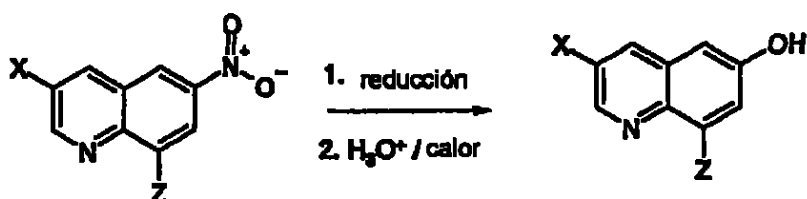


Los métodos para la preparación de hidroxiquinolinas opcionalmente sustituidas o quinolinas sustituidas adecuadas para la transformación en hidroxiquinolinas opcionalmente sustituidas pueden encontrarse en la literatura,

por ejemplo, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. G. Jones, John Wiley, Interscience, Londres y referencias que se citan allí mismo.

Por ejemplo, según se muestra en el Esquema 11, 6-nitroquinolinas opcionalmente sustituidas en las posiciones 3 u 8 ó 3 y 8 podrían reducirse a las correspondientes 6-aminoquinolinas opcionalmente sustituidas. Estas aminoquinolinas podrían luego hidrolizarse, por ejemplo utilizando un ácido acuoso fuerte tal como ácido sulfúrico, fosfórico o clorhídrico, a las correspondientes 6-hidroxiquinolinas opcionalmente sustituidas.

Esquema 11



Los métodos para la preparación de hidroxiquinazolininas opcionalmente sustituidas o quinazolininas sustituidas adecuadas para la transformación en hidroxiquinazolininas sustituidas pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Ed. D.J. Brown, John Wiley, Interscience, Londres y referencias citadas allí mismo.

Otros compuestos de la invención podrían prepararse mediante la transformación de los sustituyentes en los compuestos de la fórmula general (1) utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante la alquilación de compuestos de la fórmula general (1), en donde R_2 es H o R_5 es H.

Los compuestos de la fórmula (1) son fungicidas activos y podrían utilizarse para controlar uno o más de los siguientes agentes patógenos: *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo y otra *Pyricularia* spp. en otros hospedantes; *Puccinia triticina* (o *recondita*), *Puccinia striiformis* y otros mohos en trigo, *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* y otros mohos en cebada, y mohos en otros hospedantes (por ejemplo césped, centeno, café, peras,

manzanas, manles, remolachas, verduras y plantas ornamentales): *Erysiphe cichoracearum* en cucurbitáceas (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (mildeu polvoriento) en cebada, trigo, centeno y césped y otros mildews polvorientos en varios hospedantes, tales como *Sphaerotheca macularis* en lúpulo, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en cucurbitáceas (por ejemplo pepino), *Leveillula taurica* en tomates, berenjena y ají morrón, *Podosphaera leucotricha* en manzanas y *Uncinula necator* en vides; *Cochliobolus* spp., *Helminthosporium* spp., *Drechslera* spp., (*Pyrenophora* spp.), *Rhynchosporium* spp., *Mycosphaerella graminicola* (*Septoria tritici*) y *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagonospora nodorum* o *Septoria nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo trigo, cebada, centeno), césped y otros hospedantes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* en manles y otros *Cercospora* spp. en otros hospedantes, por ejemplo remolacha, bananas, porotos de soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, frutillas, verduras, vides, y otros hospedantes y otros *Botrytis* spp. en otros hospedantes; *Alternaria* spp. en verduras (por ejemplo zanahorias), colza, manzanas, tomates, papas, cereales (por ejemplo trigo) y otros hospedantes; *Venturia* spp. (incluyendo *Venturia inaequalis* (sarna)) en manzanas, peras, frutas con carozo, nueces, y otros hospedantes; *Cladosporium* spp., en un rango de hospedantes que incluye cereales (por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia* spp. en frutas con carozo, nueces y otros hospedantes; *Didymella* spp. en tomates, césped, trigo, cucurbitáceas, y otros hospedantes; *Phoma* spp. en colza, césped, arroz, papas, trigo y otros hospedantes; *Aspergillus* spp. y *Aureobasidium* spp. en trigo, maderas y otros hospedantes; *Ascochyta* spp. en arvejas, trigo, cebada, y otros hospedantes, *Stemphyllum* spp. (*Pleospora* spp.) en manzanas, peras, cebollas y otros hospedantes; enfermedades estivales (por ejemplo podredumbre amarga

(*Glomerella cingulata*), podredumbre negra del manzano o mancha ojo de rana (*Botryosphaeria obtusa*), mancha del fruto (*Mycosphaerella pomi*), roya del cedro-manzana (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), sooty blotch (*Gloeodes pomigena*), mancha de mosca (*Schizothyrium pomi*) y podredumbre blanca (*Botryosphaeria dothidea*) en manzanas y peras; *Plasmopara viticola* en vides; otros mildews pubescentes, tales como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora* spp. en porotos de soja, tabaco, cebollas y otros hospedantes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulo y *Pseudoperonospora cubensis* en cucurbitáceas; *Pythium* spp. (incluyendo *Pythium ultimum*) en césped y otros hospedantes; *Phytophthora infestans* en papas y tomates y otros *Phytophthora* spp. en verduras, frutillas, palta, pimientos, plantas ornamentales, tabaco, cacao y otros hospedantes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz y césped y otros *Rhizoctonia* spp. en varios hospedantes tales como trigo y cebada, maníes, verduras, algodón y césped; *Sclerotinia* spp. en césped, maníes, papas, colza y otros hospedantes; *Sclerotium* spp. en césped, maníes y otros hospedantes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum* spp. en un rango de hospedantes que incluyen césped, café y verduras; *Laetisaria fuciformis* en césped; *Mycosphaerella* spp. en bananas, maníes, cítricos, nuez lisa, papaya y otros hospedantes; *Diaporthe* spp. en cítricos, porotos de soja, melón, peras, lupinos y otros hospedantes; *Elsinoe* spp. en cítricos, vides, aceitunas, nuez lisa, rosas y otros hospedantes; *Verticillium* spp. en un rango de hospedantes que incluye lúpulo, papas y tomates; *Pyrenopeziza* spp. en colza y otros hospedantes; *Oncobasidium theobromae* en cacao que causa muerte regresiva vascular, *Fusarium* spp., *Typhula* spp., *Microdochium nivale*, *Ustilago* spp., *Urocystis* spp., *Tilletia* spp. y *Claviceps purpurea* en una variedad de hospedantes pero en particular trigo, cebada, césped y maíz; *Ramularia* spp. en remolacha, cebada y otros hospedantes; enfermedades que surgen después de la cosecha particularmente

de frutas (por ejemplo *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum musae* y *Gloeosporium musarum* en bananas y *Botrytis cinerea* en uvas); otros agentes patógenos en vides, notablemente *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarius*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* y *Stereum hirsutum*; otros agentes patógenos en árboles (por ejemplo *Lophodermium seeditiosum*) o maderas, notablemente *Cephalosporium fragrans*, *Ceratocystis* spp., *Ophiostoma piceae*, *Penicillium* spp., *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergii* y *Aureobasidium pullulans*; y vectores fungales de enfermedades virales (por ejemplo *Polymyxa graminis* en cereales como el vector de virus mosaico amarillo de cebada (BYMV correspondiente al término en inglés "barley yellow mosaic virus") y *Polymyxa betae* en remolacha como el vector de rizomanía).

Los compuestos de la fórmula (I) muestran una actividad particularmente buena en contra de la clase Oomicetos de agentes patógenos tales como las especies *Phytophthora infestans*, *Plasmopara*, por ejemplo, *Plasmopara viticola* y especie *Pythium* como por ejemplo *Pythium ultimum*.

El compuesto de la fórmula (1) podría moverse acrópetamente, basípetamente o localmente en el tejido de la planta para ser activo contra uno o más hongos. Además, un compuesto de la fórmula (1) podría ser lo suficientemente volátil para ser activo en la fase de vapor contra uno o más hongos de la planta.

La invención por consiguiente provee un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos que comprende la aplicación de una cantidad efectiva desde el punto de vista fungicida de un compuesto de la fórmula (1), o una composición que contiene un compuesto de la fórmula (1), a una planta, a una semilla de una planta, al emplazamiento de la planta o de la semilla o a la tierra o

a cualquier otro medio de crecimiento de la planta, por ejemplo una solución nutriente.

El término "planta" según se utiliza aquí incluye plántulas, arbustos y árboles. Además, el método fungicida de la invención incluye tratamientos protectores, curativos, sistémicos, erradicantes y antiesporulantes.

Los compuestos de la fórmula (1) se utilizan preferentemente con propósitos de agricultura, horticultura y de césped en la forma de una composición.

Con el objeto de aplicar un compuesto de la fórmula (1) a una planta, una semilla de una planta, el emplazamiento de la planta o de la semilla o a la tierra o a cualquier otro medio de crecimiento, un compuesto de la fórmula (1) se formula usualmente en una composición que incluye, además del compuesto de la fórmula (1), un diluyente o portador inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensoactivo (SFA, correspondiente al término en inglés "surface active agent"). Los SFAs son químicamente capaces de modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión de la interfase y por esa razón conducir a cambios en otras propiedades (por ejemplo dispersión, emulsión y humidificación). Es preferible que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como las líquidas) comprendan, en peso, 0,0001 a 95%, con mayor preferencia 1 a 85%, por ejemplo 5 a 60%, de un compuesto de la fórmula (1). La composición se utiliza generalmente para el control de hongos tal que un compuesto de la fórmula (1) se aplica a un índice desde 0,1 g hasta 10 kg por hectárea, preferentemente desde 1g hasta 6kg por hectárea, más preferentemente desde 1g hasta 1kg por hectárea.

Cuando se utiliza en un recubrimiento de semillas, un compuesto de la fórmula (1) se utiliza en un índice de 0,0001g hasta 10g (por ejemplo 0,001g ó

0,05g), de preferencia 0,005g a 10g, más preferentemente 0,005g a 4g, por kilogramo de semilla.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición fungicida que comprende una cantidad efectiva desde el punto de vista fungicida de un compuesto de la fórmula (1) y un portador o diluyente adecuado para ésta.

Incluso en otro aspecto, la invención provee un método para combatir y controlar hongos en un emplazamiento, que comprende el tratamiento de los hongos, o del emplazamiento de los hongos con una cantidad efectiva desde el punto de vista fungicida de una composición que comprende un compuesto de la fórmula (1).

Las composiciones pueden elegirse a partir de un número de tipos de formulaciones, incluyendo polvos para espolvoreo (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GS), gránulos dispersables en agua (GA), polvos humedecibles (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (LA), líquidos de volumen ultra bajo (UL), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (ambas aceite en agua (EW) y agua en aceite (EO)), micro-emulsiones (ME), concentrados de suspensiones (CS), aerosoles, formulaciones de bruma/humo, suspensiones en cápsula (SC) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido en cualquier instancia dependerá del propósito particular visualizado y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de la fórmula (1).

Los polvos para espolvoreo (PE) pueden prepararse mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (1) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, harina fósil, tiza, tierras de Diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio,

azufre, cal, harinas, talco y otros portadores sólidos orgánicos e inorgánicos) y la molienda mecánica de la mezcla para lograr un polvo fino.

Los polvos solubles (PS) podrían prepararse mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (1) con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tales como un polisacárido) y, de manera opcional, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la solubilidad/capacidad de dispersión en agua. La mezcla luego se muele hasta conseguir un polvo fino. Asimismo composiciones similares podrían granularse para formar gránulos solubles en agua (GS).

Los polvos humedecibles (PH) podrían prepararse mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (1) con uno o más portadores o diluyentes sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. La mezcla luego se muele hasta conseguir un polvo fino. Asimismo podrían granularse composiciones similares para formar gránulos dispersables en agua (GA).

Los gránulos (GR) podrían formarse mediante la granulación de una mezcla de un compuesto de la fórmula (1) y uno o más portadores o diluyentes sólidos en polvo, o a partir de gránulos en blanco preformados mediante la absorción de un compuesto de la fórmula (1) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de attapulguita, arcilla esméctica, harina fósil, tierras de Diatomeas o espigas de maíz molidas) o mediante la adsorción de un compuesto de la fórmula (1) (o una solución de la misma, en un agente adecuado) sobre un material núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secado si es

necesario. Los agentes que se utilizan habitualmente para ayudar a la absorción o adsorción incluyen solventes (tales como solventes de petróleo aromáticos y alifáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adhesivos (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Uno o más aditivos diferentes podrían también incluirse en gránulos (por ejemplo un agente emulsionante, un agente humectante o un agente dispersante).

Los concentrados dispersables (CD) podrían prepararse mediante la disolución de un compuesto de la fórmula (1) en agua o en un solvente orgánico, tal como cetona, alcohol o glicoléter. Estas soluciones podrían contener un agente tensoactivo (por ejemplo para mejorar la disolución en agua o para prevenir la cristalización en un tanque de vaporización).

Los concentrados emulsionables (CE) o las emulsiones de aceite en agua (EW) podrían prepararse mediante la disolución de un compuesto de la fórmula (1) en un solvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los solventes orgánicos adecuados para su utilización en CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ilustrados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tales como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácido graso C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto CE podrían emulsionar espontáneamente además del agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir una aplicación por pulverización mediante equipamiento apropiado. La preparación de un EW incluye la obtención de un compuesto de la fórmula (1)

bien como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, podría derretirse a una temperatura razonable, típicamente debajo de 70°C) o en una solución (mediante la disolución de éste en un solvente apropiado) y luego la emulsión del líquido o la solución resultante en agua que contenga uno o más SFAs, bajo un alto esfuerzo cortante, para producir una emulsión. Los solventes adecuados para su utilización en EWs incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), solventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros solventes orgánicos apropiados que tienen una baja solubilidad en agua.

Las micro-emulsiones (ME) podrían prepararse mediante la mezcla de agua con una mezcla de uno o más solventes con uno o más SFAs, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de la fórmula (1) está presente inicialmente o bien en el agua o en la mezcla de solvente/SFA. Los solventes adecuados para su utilización en MEs incluyen aquellos descritos anteriormente para su utilización en CEs o en EWs. Una ME podría ser tanto un sistema aceite en agua como un sistema agua en aceite (la determinación del tipo de sistema presente puede efectuarse mediante mediciones de conductividad) y podría ser adecuado para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para su disolución en agua, tanto si permanece como micro-emulsión como si forma una emulsión aceite en agua convencional.

Los concentrados en suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles divididas finamente de un compuesto de la fórmula (1). Los CSs pueden prepararse mediante el molido con bolas o con perlas del compuesto sólido de la fórmula (1) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Uno o más agentes humectantes

podrían estar incluidos en la composición y un agente de suspensión podría estar incluido para reducir el índice en el cual las partículas se asientan. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (1) podría molerse en seco y agregarse a agua, que contenga agentes descritos anteriormente, para producir el producto final deseado.

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de la fórmula (1) y un propulsor adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de la fórmula (1) podría asimismo disolverse o dispersarse en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible en agua, tal como *n*-propanol) para proveer composiciones para su utilización en bombas de pulverización, no presurizadas, de accionamiento manual.

Un compuesto de la fórmula (1) puede mezclarse en el estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio acotado, un humo que contenga el compuesto.

Las suspensiones en cápsulas (SC) pueden prepararse en una forma similar a la preparación de las formulaciones de EW pero con una etapa de polimerización adicional de manera que se obtenga una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en la cual cada gotita de aceite se encapsula mediante una vaina polimérica y contiene un compuesto de la fórmula (1) y, opcionalmente, un portador o diluyente para éste. La vaina polimérica puede producirse mediante una reacción de policondensación de interfases o bien mediante un procedimiento de reunión de partículas. Las composiciones podrían proveer la liberación controlada del compuesto de la fórmula (1) y podrían utilizarse para tratamiento de semillas. Un compuesto de la fórmula (1) podría asimismo formularse en una matriz polimérica biodegradable para proveer una liberación lenta y controlada del compuesto.

Una composición podría incluir uno o más aditivos para mejorar el funcionamiento biológico de la composición (por ejemplo mediante el mejoramiento de la humedad, la retención o la distribución en las superficies; la resistencia a la lluvia en las superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto de la fórmula (1)). Tales aditivos incluyen agentes tensoactivos, aditivos en aerosol basados en aceites, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites de plantas naturales (tales como aceite de soja y aceite de colza), y mezclas de éstos con otros adyuvantes bio-mejoradores (ingredientes que podrían ayudar o modificar la acción de un compuesto de la fórmula (1)).

Un compuesto de la fórmula (1) podría asimismo formularse para su utilización como tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, incluyendo un polvo para el tratamiento de semillas en seco (DS), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo que se puede dispersar en agua para tratamiento de suspensión (WS), o como una composición líquida, incluyendo un concentrado fluible (CF), una solución (LS) o una suspensión en cápsulas (SC). Las preparaciones de las composiciones DS, SS, WS, CF y LS son muy similares a aquellas de, respectivamente, las composiciones PE, PS, PH, CS y CD descritas anteriormente. Las composiciones para el tratamiento de semillas podrían incluir un agente para asistir a la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo un aceite mineral o una barrera formadora de película).

Los agentes humectantes, los agentes dispersantes y los agentes emulsionantes podrían ser SFAs del tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

Los SFAs adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.

Los SFAs aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo

laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecibencensulfonato de sodio, dodecibencensulfonato de calcio, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de sulfonatos di-/isopropil y tri-/isopropilnaftaleno de sodio), etersulfatos, etersulfatos de alcohol (por ejemplo lauret-3-sulfato de sodio), etercarboxilatos (por ejemplo lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres de fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por ejemplo la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente estos productos podrían ser etoxilados), sulfosuccinamatos, sulfonatos de parafina u olefina, tauratos y lignosulfonatos.

Los SFAs adecuados del tipo anfóteros incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

Los SFAs adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos alquilenos, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquifenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo ésteres de polietilenglicol de ácido graso); óxidos de amina (por ejemplo óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.

Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloídes hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas que se dilatan (tales como bentonita o attapulguita).

Un compuesto de la fórmula (1) podría aplicarse mediante cualquiera de las formas conocidas para aplicar compuestos fungicidas. Por ejemplo, podría

aplicarse en formulación o no en formulación, a cualquier parte de la planta, incluyendo las hojas, los tallos, las ramas o las raíces, a la semilla antes de que sea plantada o a otro medio en el cual las plantas crecen o están por plantarse (tales como la tierra que rodea las raíces, la tierra en general, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónicos), en forma directa o puede aplicarse con pulverizador, espolvorearse, aplicarse por inmersión; como una formulación en forma de crema o de pasta, aplicarse como un vapor o aplicarse mediante distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición empaquetada en una bolsa soluble en agua) en tierra o en un medio acuoso.

Un compuesto de la fórmula (1) podría asimismo inyectarse en plantas o vaporizarse sobre la vegetación utilizando técnicas de vaporización electrodinámica u otros métodos de bajo volumen, o aplicarse mediante sistemas de irrigación terrestre o aérea.

Las composiciones para su utilización como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas) se aplican generalmente en la forma de un concentrado que contiene una alta proporción del ingrediente activo, siendo el concentrado agregado al agua antes de utilizarse. Estos concentrados, que podrían incluir DCs, CSs, CEs, EWs, MEs, GSs, PSs, PHs, GAs y CSs, se requieren con frecuencia para soportar el almacenamiento durante períodos prolongados y, luego de tal almacenamiento, para ser capaz de agregar agua con el objeto de formar preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un tiempo suficiente para permitirles ser aplicadas mediante equipamiento de vaporización convencional. Tales preparaciones acuosas podrían contener cantidades variables de un compuesto de la fórmula (1) (por ejemplo 0,0001 a 10%, en peso) dependiendo del propósito para el cual van a utilizarse.

Un compuesto de la fórmula (1) podría utilizarse en mezclas con fertilizantes (por ejemplo fertilizantes que contengan nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulación adecuados incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen adecuadamente hasta 25% en peso del compuesto de la fórmula (1).

La invención, por consiguiente, provee asimismo una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de la fórmula (1).

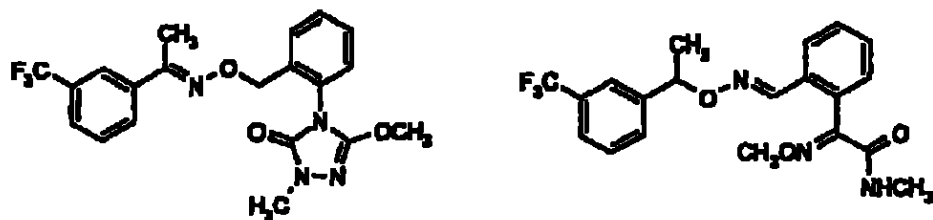
Las composiciones de esta invención podrían contener otros compuestos que tengan actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que tengan una actividad fungicida complementaria o similar o que posean una actividad acaricida, nematocida, insecticida o herbicida de regulación del crecimiento de las plantas.

Mediante la inclusión de otro fungicida, la composición resultante podría tener un espectro más amplio de actividad o un nivel mayor de actividad intrínseca que el compuesto de la fórmula (1) sólo. Además, el otro fungicida podría tener un efecto sinérgico sobre la actividad fungicida del compuesto de la fórmula (1).

El compuesto de la fórmula (1) podría ser el único ingrediente activo de la composición o podría dosificarse con uno o más ingredientes activos adicionales tales como un pesticida, un fungicida, un sinergista, un herbicida o un regulador del crecimiento de las plantas donde sea apropiado. Un ingrediente activo adicional podría: proveer una composición que tenga un espectro más amplio de actividad o persistencia aumentada en un emplazamiento; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo mediante el aumento de la velocidad de efecto o mediante la superación de la repelencia) del compuesto de la fórmula (1); o ayudar a superar o a prevenir el desarrollo de resistencia a los componentes individuales. El ingrediente activo adicional particular dependerá de la utilidad pretendida de la composición.

Los ejemplos de compuestos fungicidas que podrían incluirse en la composición de la invención son AC 382042 (*N*-(1-cloro-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida), acibenzolar-S-metilo, alanícarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azafenidina, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalícarb, biloxazol, bitertanol, blastíclidina S, boscalid, (nuevo nombre para nicobífen), bromuconazol, bupirimato, captafol, captán, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxin, carpropamida, carvona, CGA 41396, CGA 41397, cinometionato, clorbenzotiazona, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre tales como oxícloruro de cobre, oxíquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, ciamidazosulfamida, ciazofamid (IKF-916), cíflufenamida, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, 1,1'-dióxido de di-2-piridildisulfuro, diclofluanida, diclomet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorm, tiofosfato de O,O-di-*iso*-propil-S-bencilo, dimefluazol, dimetconazol, dimetirimol, dimetormorf, dimoxiestrobina, diniconazol, dinocap, ditianón, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenós, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etil(Z)-*N*-bencil-*N*[(metil(metil-tioetilidenaminoxícarbonyl)amino)tio]-β-alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo (AC 382042), fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, flumorf, flúorimida, fluoxaestrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, hídrolisoxazol, himexadol, imazalilo, imibenconazol, iminocladina, triacetato de iminocladina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalícarb, carbamato de isopropanilbutilo, isoprotolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY 248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronilo, metalaxilo, metalaxilo M, metconazol, metiram, metiram-zinc, metominoestrobina,

metrafenona, MON65500 (*N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtiofen-3-carboxamida), miclobutanilo, NTN0301, neoasozin, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotale-isopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, orisaestrobina, oxadixilo, oxasulfurón, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicurón, óxido de fenazina, ácidos fosfóricos, flalida, picoxiestrobina, polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, protioconazol, piracloestrobina, pirazofós, pirifenox, pirimetanilo, proquilon, piroxifur, pirrolnitrín, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, siltiofam (MON 65500), S-imazalilo, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomicina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, timibenconazol, tolclofós-metilo, tolifluanida, triadimefón, triadimenol, triazbutil, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxiestrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolin, XRD-563, zineb, ziram, zoxamida y compuestos de las fórmulas:



Los compuestos de la fórmula (1) podrían mezclarse con tierra, turba u otro medio de raíces para la protección de las plantas contra micosis que tienen su origen en las semillas, en la tierra o en las hojas.

Algunas mezclas podrían comprender Ingredientes activos que poseen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente distintas de manera tal que no se prestan con facilidad al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias podrían prepararse otros tipos de formulaciones. Por ejemplo, donde un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, podría no obstante ser posible dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua mediante la dispersión del ingrediente activo sólido en forma de una suspensión (utilizando una preparación análoga a la de un CS) pero dispersando el ingrediente activo líquido en forma de una emulsión (utilizando una preparación análoga a la de un EW). La composición resultante es una formulación de suspoemulsión (SE).

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos en los cuales se emplean las siguientes abreviaturas:

ml = mililitros

DMSO = dimetilsulfóxido

g = gramos

RMN = resonancia magnética nuclear

ppm = partes por millón

HPLC = cromatografía líquida de alto

rendimiento

M⁺ = ion en masa

c = cuadruplete

s = singlete

m = multiplete

d = doblete

ppm = partes por millón

br s = singlete amplio

p.f. = punto de fusión

t = triplete

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 1)

Etapla 1: Preparación de 2-bromo-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida

Paso 1: Preparación de clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino

3-amino-3-metilbutino (disponible comercialmente como 90% de solución acuosa; 16,6g) se disolvió en diclorometano (150ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para dar una solución que contiene 14,9g de amina. A la solución agitada de amina bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se agregó trietilamina seca (48,4ml). Luego se agregó 1,2-Bis-(clorodimetilsilil)etano (38,98g) en diclorometano (100ml) en forma de gotas, manteniendo la temperatura de reacción a 15°C mediante enfriamiento. La mezcla se agitó durante 3 horas, el sólido incoloro, que se había formado durante la reacción, se filtró de la solución y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para otorgar una pasta. La pasta se extrajo en hexano y se refiltró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el aceite obtenido se destiló para dar 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano, 21,5g, p.e. 41°C a presión de 7,99 Pa (0,06 mm Hg).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,16(12H, s); 0,60(4H, s); 1,48(6H, s); 2,24(1H, s).

Paso 2

El producto del Paso 1 (13,0g) en tetrahidrofurano seco (140ml) se enfrió hasta -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación y una solución de *n*-butillitio (23,1ml de 2,5M de solución en hexanos) se agregó a -65 hasta -70°C durante 5 minutos. La mezcla se dejó entibiar hasta -5°C y el yoduro de metilo (3,93ml) se agregó en forma de gotas durante más de 10 minutos. La mezcla reactiva se dejó entibiar hasta 10°C cuando ocurrió una reacción exotérmica. La mezcla se mantuvo a 20°C enfriando durante 2 horas y luego se evaporó bajo presión reducida a un pequeño volumen. El residuo se disolvió en hexano, se filtró para remover el material indisoluble y se evaporó bajo presión reducida para dar 1-(1,1-dimetil-2-butinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano como un aceite amarillo, 13,0g.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,10(12H, s); 0,56(4H, s); 1,40(6H, s); 1,72(3H, s).

Paso 3

El producto del Paso 2 (13,0g) se agregó lentamente a ácido clorhídrico acuoso (35ml, 4M) a 0°C con agitación. La emulsión formada se agitó durante 0,5 horas y luego se llevó a pH 14 con hidróxido de sodio acuoso (4M) mientras se mantenía la mezcla reactiva a 0°C enfriándola en hielo. La mezcla acuosa se extrajo en diclorometano (tres veces) y los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se acidificó agregándole un exceso de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta que se formó un precipitado incoloro. El hexano se agregó a la suspensión y el sólido se filtró de la solución. El sólido se lavó con éter dietílico seco y se ubicó bajo vacío para remover cualquier solvente residual con el objeto de dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 5,0g.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,74(6H, s); 1,82(3H, s); 8,74(3H, br s).

Paso 4: La preparación de 2-bromo-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida

El producto del Paso 3 (5,0g) se disolvió en diclorometano seco (200ml), se enfrió hasta 3°C con agitación luego se agregó bromuro de 2-bromobutirilo (6,25g) seguido de un agregado en forma de gotas de trietilamina seca (10,93ml), manteniendo la reacción a 5°C. La suspensión, la cual se había formado durante la reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se fraccionó mediante cromatografía (sílice; hexano / éter dietílico, 3:1 en volumen) para dar el producto requerido, 5,2g, en forma de un sólido incoloro, p.f. 79-81°C.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,04(3H, t); 1,64(6H, s); 1,84(3H, s); 2,04-2,18(2H, m); 4,20-4,24(1H, m); 6,46(1H, br s).

Etapas 2

6-Hidroxiquinolina (0,46g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10ml) se agregó en forma de gotas a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,10g, 80% de dispersión en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida seca bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución verde se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó una solución de 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (0,74g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió en agua y se extrajo en éter dietílico (tres veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con hidróxido de sodio acuoso diluido, agua (dos veces), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar una goma. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice; éter dietílico) para dar el producto deseado, 0,44g, en forma de goma incolora.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,06-1,10(3H, t); 1,56-1,60(6H, d); 1,76(3H, s); 1,98-2,10(2H, m); 4,54-4,58(1H, m); 6,42(1H, s); 7,10(1H, m); 7,36-7,44(2H, m); 8,02-8,06(2H, m); 8,82(1H, d).

EJEMPLO 2

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(1-*ter*-butildimetilsililoxi-4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (Compuesto N° 50 de la Tabla 1)

Etapas 1: Preparación de clorhidrato de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino

Paso 1

1-(1,1-Dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano (22,6g) en tetrahidrofurano seco (250ml) se enfrió hasta -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación y una solución de *n*-butillitio (44ml, 2,5M de solución en hexanos) se agregó en forma de gotas por más de 10 minutos. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, se dejó entibiar hasta -20°C y luego se puso en la mezcla gas formaldehído en forma de burbujas hasta que no quedó ningún material de partida, según se determinó mediante análisis de glc. En reacción completa la

mezcla se trató con agua, la fase de éter se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (tres veces), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto deseado (24,96g) en forma de líquido amarillo claro.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,00(12H, s); 0,46(4H, s); 1,32(6H, s); 4,10(2H, s).

Paso 2

El producto del Paso 1 (24,96g) se trató con ácido clorhídrico acuoso diluido (300ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se lavó con éter dietílico (dos veces), la fase acuosa se evaporó bajo presión reducida, se destiló con tolueno (dos veces) para remover el agua residual y el sólido residual obtenido se trituró con hexano para dar clorhidrato de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino (13,1g) en forma de sólido de color crema.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,48(6H, s); 4,06(2H, s); 5,32(1H, s); 8,64(3H, s).

Etapa 2: Preparación de 4-amino-1-ter-butildimetilsililoxi-4-metilpent-2-ino.

Clorhidrato de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino (4,40g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida seca (100ml) y se agregó trietilamina (4,44ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregó imidazol (4,93g) seguido de cloruro de *t*-butildimetilsililo (5,24g) en *N,N*-dimetilformamida seca (40ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó con agua. la mezcla se extrajo con éter dietílico (tres veces) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto deseado (6,88g) en forma de un líquido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,04(6H, s); 0,84(9H, s); 1,30(6H, s); 4,22(2H, s).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(6-quinoliniloxi)butírico.

Etapa 1: Preparación de 2-(6-quinoliniloxi)butirato de metilo

6-Hidroxiquinolína (25,1g), 2-bromobutirato de metilo (32,3g) y carbonato de potasio anhidro (23,0g) en *N,N*-dimetilformamida seca (100ml) se agitaron a 100°C durante 3 horas y luego se almacenaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se agregó al agua, se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y los extractos se combinaron, se lavaron con agua (cuatro veces) y luego se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado (39,0g) en forma de un aceite rojo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,10-1,14(3H, t); 2,04-2,12(2H, q); 3,78(3H, s); 4,72-4,76(1H, t); 7,00(1H, d); 7,36-7,40(1H, m); 7,42-7,46(1H, m); 8,02-8,04(2H, d); 8,80(1H, d).

Etapas 2: Preparación de ácido 2-(6-quinoliniloxy)butírico.

El producto del Paso 1 (38,8g) se agitó en una solución de hidróxido de sodio (12,6g) en agua (100ml) y se calentó hasta 90°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (dos veces), se acidificó hasta pH6 con ácido clorhídrico acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se lavó con hexano para dar el producto deseado, 8,1g, en forma de sólido amarillo amarronado. La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo y se procesó como antes para proveer más del producto deseado (3,7g).

Etapas 4

Ácido 2-(6-quinoliniloxy)butírico (0,61g), 4-amino-1-ter-butildimetilsililoxy-4-metilpent-2-ino (0,57g) y 4-dimetilaminopiridina (0,010g) se agitaron en diclorometano seco (10ml) y se agregó clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,53g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se almacenó durante 2 días, se diluyó con diclorometano, se lavó con

carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (dos veces) y luego con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se fraccionó mediante cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 3:1 en volumen) para dar una goma que se trituró con hexano para dar el producto deseado (0,12g) como un sólido incoloro, p.f. 78-80°C.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 0,08(6H, s); 0,88(9H, s); 1,06-1,10(3H, t); 1,62-1,66(6H, d); 2,00-2,10(2H, m); 4,28(2H, s); 4,54-4,58(1H, t); 6,44(1H, s); 7,10(1H, s); 7,36-7,44(2H, m); 8,02-8,06(2H, d); 8,80(1H, m).

Los lavados con hexano se evaporaron bajo presión reducida para dar un aceite (0,53g) que contiene más del producto deseado.

EJEMPLO 3

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-N-(1-hidroxi-4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 10 de la Tabla 1)

2-(6-quinoliniloxi)-N-(1-ter.butildimetilsililoxi-4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,58g) en tetrahidrofurano (10ml) se agitó a 3-5°C y se agregó una solución de fluoruro de tetra *n*-butilamonio (2,64ml de 1M de solución en tetrahidrofurano) en forma de gotas por más de 5 minutos. Al completarse la adición, la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C, 0,75 horas a temperatura ambiente y luego se almacenó durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se subdividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar una goma que se fraccionó mediante cromatografía (sílica; hexano/acetato de etilo, 1:2 en volumen) para dar el producto deseado en forma de vidrio incoloro (0,30g).

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,06-1,10(3H, t); 1,58(3H, s); 1,60(3H, s); 1,98-2,08(3H, m); 4,22-4,24(2H, d); 4,56-4,60(1H, t); 6,42(1H, s); 7,10(1H, s); 7,36-7,44(2H, m); 8,04-8,08(2H, d); 8,80(1H, m).

EJEMPLO 4

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-N-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (Compuesto N° 12 de la Tabla 1)

Paso 1: Preparación de clorhidrato de 4-amino-1-metoxi-4 metilpent-2-ino.

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,45g, 80% de dispersión en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida seca (2ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se agregó en forma de gotas por más de 5 minutos una solución de clorhidrato de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino (0,75g) en *N,N*-dimetilformamida seca (20ml). La mezcla se agitó durante 2,75 horas a temperatura ambiente y luego se agregó una solución de metil yoduro (0,78g) en *N,N*-dimetilformamida (5ml). La reacción se agitó durante 2,5 horas, se almacenó durante 18 horas y luego se vertió en agua, se extrajo con éter dietílico (tres veces) y los extractos orgánicos se combinaron. La fase orgánica combinada se extrajo con ácido clorhídrico diluido (tres veces) y los extractos ácidos acuosos se combinaron y evaporaron bajo presión reducida. El sólido residual se secó mediante la evaporación bajo presión reducida con tolueno (dos veces) para dar una goma amarilla (0,8g) que contiene el producto deseado. El compuesto se caracterizó por su espectro de RMN.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,78(6H, s); 3,40(3H, s); 4,12(2H, s); 8,90(3H, br s).

Paso 2

Trietilamina (0,54ml) se agregó a una solución agitada del producto del Paso 1 (0,8g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10ml). La solución se agitó durante 5 minutos y luego se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0,39g) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,55g) en *N,N*-dimetilformamida seca

(5ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (tres veces), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar un aceite rojo. El aceite se fraccionó mediante cromatografía (sílice; acetato de etilo) para dar el producto deseado (0,15g) en forma de goma de color amarillo claro.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,06-1,12(3H, t); 1,62(6H, s); 2,00-2,08(2H, m); 3,32(3H, s); 4,08-4,24(2H, s); 4,58-4,62(1H, t); 6,44(1H, s); 7,10(1H, m); 7,36-7,46(2H, m); 8,04-8,08(2H, d), 8,82(1H, m).

EJEMPLO 5

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)-N-(2-metilpent-3-in-2-il) acetamida (Compuesto N° 2 de la Tabla 17)

Paso 1: Preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acetato de etilo.

T-butoxido de potasio (3,15g) se disolvió en alcohol t-butílico (20ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 6-hidroxiquinolina (3,0g), la solución verde oscuro resultante se agitó durante 15 minutos, y luego se agregó 2-cloro-2-etoxiacetato de etilo (4,22g, 90% puro), seguido de una cantidad catalítica de yoduro de potasio (0,005g). La mezcla se agitó durante 18 horas, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo. La fracción orgánica se lavó con salmuera, agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para dar un aceite marrón, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con solventes con un gradiente de acetato de etilo:hexano (1:2 a 4:1) para dar 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acetato de etilo en forma de aceite de color marrón claro (3,68g).

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, t); 1,31 (3H, t); 3,79 (1H, m); 3,90 (1H, m); 4,31 (2H, q); 5,68 (1H, s); 7,38 (2H, dd); 7,51 (1H, dd); 8,06 (2H, dd); 8,32 (1H, dd).

Paso 2: Preparación de ácido 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acético

2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acetato de etilo (3,68g) se agregó a una solución de hidróxido de sodio (0,589g) en agua (10ml) y metanol (30ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida, se agregó agua y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar ácido 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acético (1,47g) en forma de sólido cremoso.

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t); 3,98 (1H, m); 5,71 (1H, s); 7,44 (1H, dd); 7,52 (2H, m); 8,05 (1H, d); 8,20 (1H, d); 8,84 (1H, dd).

Paso 3

Trietilamina (0,3ml) se agregó a una solución agitada de clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino (0,054g) en *N,N*-dimetilformamida (2ml) para dar una suspensión blanca. Se agregó ácido 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acético seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,077g) y una cantidad catalítica de 1-hidroxibenzotriazol (0,005g), y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite amarillo (0,117g). El aceite se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo/hexano, 1:1 en volumen) para dar el producto deseado (0,096g) en forma de aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, t), 1,64 (3H, s); 1,66 (3H, s); 1,80 (3H, s), 3,70 (1H, m); 3,88 (1H, m); 5,48 (1H, s); 6,79 (1H, bs); 7,37 (1H, dd); 7,49 (1H, d); 7,52 (1H, dd); 8,05 (1H, d); 8,08 (1H, d); 8,82 (1H, dd).

EJEMPLO 6

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)- *N*-(2-metilpent-3-in-2-il)-3-metoxipropionamida (Compuesto N° 2 de la Tabla 11)

Etapas 1: Preparación de 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida.

Paso 1: Preparación de 2-bromo-3-metoxipropionato de metilo

Se enfriaron 2,3-dibromopropionato de metilo (21,9g) y *N*-óxido de trimetilamina (0,1g) en metanol (8ml) a -5°C con agitado bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución metanólica de metóxido de sodio, recién preparada de sodio (2,25g) y metanol (24ml), se agregó en forma de gotas durante más de 15 minutos a la mezcla, la cual se mantuvo bajo 0°C mediante enfriamiento. Al completarse la adición, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos y luego se agregó ácido acético (1ml) seguido por éter dietílico (100ml). La mezcla se filtró para remover las sales insolubles y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite, el cual se re-disolvió en un pequeño volumen de éter dietílico y se re-filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado (17,4g) en forma de un aceite amarillo claro.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,41(3H, s); 3,74(1H, dd); 3,82(3H, s); 3,92(1H, dd); 4,34(1H, dd).

Paso 2: Preparación de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico

2-Bromo-3-metoxipropionato de metilo (1,00g) en tetrahidrofurano (8ml) se agitó a 10°C y se agregó monohidrato de hidróxido de litio (0,21g) en agua (1,5ml) en forma de gotas. Al completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 horas, la solución incolora se evaporó bajo presión reducida a un pequeño volumen y luego se llevó la solución acuosa a pH 3 con ácido sulfúrico diluido. La mezcla se extrajo con éter dietílico (50ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar el producto requerido (0,6g) en forma de líquido incoloro.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3,45(3H, s); 3,78(1H, m); 3,92(1H, m); 4,38(1H, m); 6,65(1H, br s).

Paso 3: Preparación de 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxiproplonamida.

Ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (0,366g) se disolvió en diclorometano seco (4ml) que contiene *N,N*-dimetilformamida seca (0,05ml) con agitado y se agregó cloruro de oxalilo (0,254g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó bajo presión reducida para dar cloruro de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico ($\text{C}=\text{O}$, ν 1780 cm^{-1}). El cloruro ácido se disolvió en diclorometano seco (6ml) y se agregó clorhidrato de 4-amino-4-metilpent-2-ino (0,267g), luego la mezcla se enfrió hasta 3°C y se agregó trietilamina (0,404g) en forma de gotas, manteniendo la temperatura de reacción entre 0-5°C. La suspensión que se había formado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con más diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico (2M) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar una goma. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice: hexano/acetato de etilo, 3:2 en volumen) para dar el producto deseado (0,3g) en forma de un sólido incoloro.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,63 (6H, s); 1,82(3H, s); 3,44(3H, s); 3,88(2H, m); 4,32(1H, m); 6,62(1H, s).

Etapas 2

Se agitaron 6-hidroxiquinolina (0,083g), carbonato de potasio anhidro (0,087g) y 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxiproplonamida (0,150g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3ml) y se calentaron hasta 80°C durante 5 horas y luego se almacenaron durante 72 horas a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y luego se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó

bajo presión reducida hasta lograr una goma. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice; acetato de etilo: hexano, 3:2 en volumen) para dar el producto deseado (0,055g) en forma de goma incolora.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,58(3H, s); 1,60(3H, s); 1,78(3H, s); 3,46(3H, s), 3,95(2H, m); 4,78(1H, m); 6,60(1H, s); 7,18(1H, m); 7,40(1H, m); 7,50(1H, m); 8,08(2H, m); 8,83(1H, m).

EJEMPLO 7

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinazolinoxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 20)

Se disolvieron 6-hidroxiquinazolina (0,060g, preparado según se describe en *J. Chem. Soc.* (1952), 4985) y 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (0,101g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2ml) que contiene carbonato de potasio anhidro (0,088g). La mezcla se agitó y calentó hasta 80°C durante 5 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se almacenó durante 18 horas. La suspensión marrón se diluyó con agua, se extrajo en acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite marrón claro. El aceite se fraccionó mediante cromatografía (sílice; acetato de etilo/hexano, 4:1 en volumen) para dar el producto del título (0,12g) en forma de goma marrón claro.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,04(3H, t); 1,53(6H, s); 1,72(3H, s); 1,95-2,05(2H, m); 4,54(1H, m); 6,30(1H, s); 7,14(1H, m); 7,60(1H, dd); 7,97(1H, d); 9,20(1H, s); 9,25(1H, s).

EJEMPLO 8

En un procedimiento similar al Ejemplo 1, 7-hidroxiisoquinolina (disponible comercialmente) y 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida se reaccionaron para dar 2-(7-Isoquinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 39) en forma de sólido incoloro, p.f. 149-150°C.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,08(3H, t); 1,58(3H, s); 1,59(3H, s); 1,77(3H, s); 1,98-2,12(2H, m); 4,58(1H, m); 6,40(1H, s); 7,26(1H, d); 7,42(1H, dd); 7,61(1H, d); 7,79(1H, d); 8,45(1H, d); 9,14(1H, s).

EJEMPLO 9

En un procedimiento similar al Ejemplo 6, 7-hidroxiisoquinolina (disponible comercialmente) y 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida se reaccionaron para dar 2-(7-isoquinoliniloxi)-*N*-(2-metilpent-3-in-2-il)-3-metoxipropionamida (Compuesto N° 2 de la Tabla 49) en forma de sólido incoloro, p.f. 155-156°C.

^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,59(3H, s); 1,60(3H, s); 1,77(3H, s); 3,45(3H, s); 3,88-3,96(2H, m); 4,78(1H, m); 6,54(1H, s); 7,31(1H, d); 7,47(1H, dd); 7,61(1H, d); 7,80(1H, d); 8,46(1H, d); 9,14(1H, s).

EJEMPLO 10

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 77) y 2-(3,8-dibromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 115)

Etapas 1: Preparación de 3-bromo-6-hidroxiquinolina y 3,8-dibromo-6-hidroxi-quinolina

Paso 1: Preparación de 3-bromo-6-nitroquinolina y 3,8-dibromo-6-nitroquinolina

En una modificación del procedimiento descrito en *Liebigs Ann Chem*, (1966), 98-106 para hacer 3-bromo-6-nitroquinolina, 6-nitroquinolina (5,5g) en tetracloruro de carbono (200ml) que contiene piridina (5,0g) se trató con bromo (15,3g) y se calentó a reflujo hasta que toda la 6-nitroquinolina había reaccionado. La mezcla reactiva se enfrió hasta temperatura ambiente, se almacenó durante 18 horas y luego se subdividió entre cloroformo y ácido clorhídrico (2M). La mezcla

se filtró y la fase orgánica se separó, se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro. El sólido se recrystalizó del ácido acético glacial para dar una mezcla que contiene 3-bromo-6-nitroquinolina (4 partes) y 3,8-dibromo-6-nitroquinolina (1 parte) en forma de sólido amarillo claro (4,06g).

Paso 2: Preparación de 6-amino-3-bromoquinolina y 6-amino-3,8-dibromoquinolina

El producto del paso 1 (4,0g) se suspendió en una mezcla de propan-2-ol (15ml), agua (8ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5ml) a temperatura ambiente con agitado. Se agregó a la mezcla polvo férreo (6,0g) en porciones que dan como resultado una reacción exotérmica que produce una suspensión de color rojo oscuro. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo en ácido clorhídrico acuoso (2M), se filtró y lavó con éter dietílico. La fase ácida acuosa se separó, se hizo básica con hidróxido de sodio acuoso (2M) y el precipitado grueso que se produjo se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar un sólido marrón claro. El sólido se fraccionó mediante cromatografía (sílice) eluyendo primero con diclorometano para proveer 6-amino-3,8-dibromoquinolina, 0,15g (MH⁺301, 2x Br) luego con hexano/acetato de etilo (1:1 en volumen) para dar 6-amino-3-bromoquinolina, 1,0g, p.f. 151-2°C (MH⁺223, 1x Br).

Paso 3: Preparación de 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina

Se suspendió 6-amino-3,8-dibromoquinolina (0,15g) en ácido fosfórico (75%, 11ml) y se calentó en un tubo de vidrio sellado a 180°C durante 72 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con hielo (50ml) y se llevó a pH 2 con hidróxido de sodio acuoso (4M). La suspensión marrón que

se formó se extrajo con acetato de etilo (dos veces), se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina (M^+H 300, 2x Br) en forma de sólido color rojo oscuro que se utilizó en la próxima etapa sin purificación ulterior, ^1H RMN (δ DMSO) δ : 7,14(1H, d); 7,60(1H, d); 8,52(1H, d); 8,71(1H, d).

En un procedimiento similar al Paso 3, 6-amino-3-bromoquinolina se convirtió en 3-bromo-6-hidroxiquinolina, sólido marrón, ^1H RMN (δ DMSO) δ : 7,19(1H, d); 7,40(1H, dd); 7,92(1H, d); 8,66(1H, s); 8,79(1H, s).

Etapas 2: Preparación de 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida

A una mezcla agitada de 3-bromo-6-hidroxiquinolina (0,179g) y carbonato de potasio anhidro (0,121g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2ml) a 80°C se agregó 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (0,197g) y la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 15 horas. La suspensión marrón producida se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar una goma marrón. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para dar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (0,125g) en forma de sólido incoloro, p.f. 109-112°C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1,08(3H, t); 1,58(3H, s); 1,59(3H, s); 1,77(3H, s); 1,99-2,06(2H, m); 4,54(1H, t); 6,37(1H, s); 7,02(1H, m); 7,42(1H, dd); 8,02(1H, d); 8,19(1H, m); 8,78(1H, m).

En un procedimiento similar, 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina se reaccionó con 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida para dar 2-(3,8-dibromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida en forma de goma incolora, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 1,07(3H, t); 1,59(3H, s); 1,60(3H, s); 1,78(3H, s); 1,99-2,06(2H, m); 4,52(1H, t); 6,30(1H, s); 7,00(1H, m); 7,82(1H, dd); 8,21(1H, d); 8,88(1H, m).

EJEMPLO 11

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-cloro-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 58)

Etapas 1: Preparación de 3-cloro-6-hidroxiquinolina

Se agitaron 3-bromo-6-hidroxiquinolina (2,75g) y cloruro cuproso (9g) en *N*-metilpirrolidin-2-ona seca (25ml) y se calentaron a 150°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La suspensión rojo oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y luego se trató con suficiente amoníaco acuoso para disolver el material sólido. La solución azul se llevó a pH 5-6 con ácido clorhídrico (2M) y luego se agregó acetato de etilo. La mezcla se filtró y los sólidos insolubles se lavaron con acetato de etilo. El componente orgánico del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo ulteriormente con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se evaporaron bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se fraccionó mediante cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 2:1 en volumen) para dar 3-cloro-6-hidroxiquinolina en forma de sólido amarillo claro, 0,95g. (M⁺179, 1xCl). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,06(1H, d); 7,35(1H, dd); 7,91(1H, d); 7,96(1H, d); 8,59(1H, d); 9,55(1H, s).

Etapas 2

A una mezcla agitada de 3-cloro-6-hidroxiquinolina (0,130g) y carbonato de potasio anhidro (0,110g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3ml) a 80°C se agregó 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (0,197g) y la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. La suspensión marrón producida se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar una goma marrón. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo 4:1 en volumen) para dar 2-(3-cloro-

6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (0,167g) en forma de sólido incoloro, p.f. 105-107°C, ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,08(3H, t); 1,58 (3H, s); 1,59(3H, s); 1,77(3H, s); 1,99-2,08(2H, m); 4,55(1H, t); 6,37(1H, s); 7,02(1H, d); 7,41(1H, dd); 8,01(1H, d); 8,02(1H, d); 8,70(1H, m); 8,78(1H, m).

EJEMPLO 12

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida (Compuesto N° 12 de la Tabla 11) y 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida (Compuesto N° 12 de la Tabla 87)

Etapas 1: Preparación de 2-bromo-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida

Se disolvió ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico en diclorometano seco (10ml) que contenía *N,N*-dimetilformamida seca (0,05ml) con agitado y se agregó cloruro de oxalilo (0,36g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó bajo presión reducida para dar cloruro del ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico ($\text{C}=\text{O}$, ν 1780 cm^{-1}). El cloruro ácido se disolvió en diclorometano seco (5ml) y se agregó a clorhidrato de 4-amino-1-metoxi-4-metilpent-2-ino (0,46g) en diclorometano seco (10ml) a 0°C con agitado. Se agregó trietilamina (0,78ml) en forma de gotas, mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 4-9°C. La suspensión que se había formado se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se almacenó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con diclorometano adicional y se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso y luego con agua (dos veces). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar una goma. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice: hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado (0,36g) en forma de

aceite incoloro, ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,66(6H, s); 3,38(3H, s); 3,44(3H, s); 3,82-3,90(2H, q); 4,12(2H, s); 4,30-4,32(1H, t), 6,62(1H, s).

Etapas 2

En un procedimiento similar al Ejemplo 6 Etapa 2, 6-hidroxiquinolina se reaccionó con 2-bromo-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida para dar 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,60(3H, s); 1,62(3H, s); 3,34(3H, s); 3,44(3H, s); 3,90-3,94(2H, m); 4,06(2H, s); 4,76-4,80(1H, m); 6,60(1H, s); 7,14-7,16(1H, m); 7,36-7,40(1H, m); 7,46-7,50(1H, m); 8,04-8,08(2H, d); 8,82-8,84(1H, m).

Etapas 3

En un procedimiento similar al Ejemplo 6 Etapa 2, 3-bromo-6-hidroxiquinolina se reaccionó con 2-bromo-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida para dar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il) 3-metoxipropionamida en forma de goma. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,58(3H, s); 1,59(3H, s); 1,77(3H, s), 3,44(3H, s); 3,87-3,95(2H, m); 4,73(1H, m); 6,52(1H, s); 7,08(1H, m); 7,48(1H, dd); 8,02(1H, d); 8,21(1H, m); 8,79(1H, m).

EJEMPLO 13

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-óxido de 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 134)

2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (1,0g) en diclorometano (25ml) se enfrió hasta 0°C con agitado y se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (1,21g, 50%) en porciones y luego se agitó durante otros 15 minutos a 0°C seguido por 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso (tres veces), agua (dos veces), se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar una goma que se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado en

forma de sólido de color marrón claro, 0,75g, p.f. 140-143°C, ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,06-1,10(3H, t); 1,56(3H, s); 1,58(3H, s); 1,76(3H, s); 2,00-2,08(2H, m); 4,56(1H, t); 6,32(1H, s); 7,14 (1H, m); 7,28-7,30(1H, d); 7,44-7,46(1H, d); 7,62-7,64(1H, d); 8,42-8,44(1H, d); 8,70-8,72(1H, d).

EJEMPLO 14

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-ciano-6-quinoliniloxi)-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida (Compuesto N° 2 de la Tabla 96)

Etapas 1: Preparación de 3-ciano-6-hidroxiquinolina [referencia *Liebigs Ann Chem* (1966), 98-106]

Se trató 3-bromo-6-hidroxiquinolina (1,12g) en N-metilpírolidin-2-ona seca (10ml) con cianuro cuproso (0,55g) y se agitó a 150°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se almacenó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se trató con cianuro de sodio (1,5g) en agua (5ml) y se calentó a 75°C durante 15 minutos. Se agregó 10% de una solución de cloruro de amonio acuoso (25ml) y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla reactiva se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con agua se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido amarillo amarronado. El sólido se fraccionó mediante cromatografía para dar el producto deseado en forma de sólido amarillo.

Etapas 2

En un procedimiento similar al Ejemplo 6 Etapa 2, 3-ciano-6-hidroxiquinolina se reaccionó con 2-bromo-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida para dar 2-(3-ciano-6-quinoliniloxi)-N-(4-metilpent-2-in-4-il) butiramida en forma de sólido amarillo claro, p.f. 116-118°C, ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,08(3H, t); 1,61(3H, s); 1,63(3H, s); 1,80(3H, s); 2,07-2,13(2H, m); 4,72(1H, t); 6,46(1H, s); 7,50(1H, m); 7,57(1H, dd); 7,71(1H, d); 8,17(1H, d); 8,92(1H, d).

EJEMPLO 15

Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(3-bromo-6-quinoliniloxy)-N-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida (Compuesto N° 90 de la Tabla 77) y 2-(3-bromo-6-quinoliniloxy)-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida (Compuesto N° 91 de la Tabla 77)

Etapas 1: Preparación de 2-bromo-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida

Paso 1: Preparación de 6-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano

Se agregó n-butilitio (97,6ml, 2,5M en hexanos) en forma de gotas por más de 0,5 horas a una solución agitada de 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano (55,1g) en tetrahydrofurano seco (450ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -70°C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a -70°C, se dejó entibiar hasta -15°C, luego se agregó una solución de 1-cloro-3-yodopropano (55,0g) en tetrahydrofurano seco (50ml) en forma de gotas por más de 20 minutos mientras se dejaba que la temperatura de reacción se entibiara lentamente hasta 0°C. Al completarse la adición, la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 4,25 horas y luego se almacenó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (tres veces), se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto deseado en forma de líquido naranja, 78,5g, ¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,00(12H, s); 0,46(4H, s); 1,30(6H, s); 1,76(2H, m); 2,18(2H, t); 2,46(2H, t).

Paso 2: Preparación de clorhidrato de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-llamina

El producto del Paso 1 (78,5g) se agitó a -5°C y se agregó ácido clorhídrico acuoso diluido (785ml, 2M) en forma lenta mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 30°C durante el agregado. Al completarse el agregado, la mezcla se agitó durante una hora más a temperatura ambiente, se

lavó con éter dietílico (dos veces), se evaporó bajo presión reducida y el agua residual se removió mediante destilación azeotrópica con tolueno. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado en forma de sólido color cremoso, 36,5g, ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,74(6H, s); 1,97(2H, m); 2,39(2H, m); 3,68(2H, t); 8,80(3H, s amplio).

Paso 3: Preparación de 2-bromo-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida

El producto del Paso 2 (12,2g) se suspendió en diclorometano seco (300ml), se enfrió hasta 5°C con agitado y se agregó trietilamina seca (18,1ml). La mezcla se agitó durante 0,25 horas y se agregó bromuro de 2-bromobutirilo (14,3g) en forma de gotas en diclorometano (25ml) por más de 0,5 horas a 10-18°C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas más y luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se almacenó por 18 horas. Se agregó agua y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (tres veces), se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo oscuro, 17,4g, ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,04(3H, t); 1,62(6H, s); 1,96(2H, m); 2,10(2H, m); 2,38(2H, m); 3,66(2H, t); 4,12(1H, t); 6,44(1H, s).

Etapas 2

En un procedimiento similar al Ejemplo 6 de la Etapa 2, 3-bromo-6-hidroxiquinolina se reaccionó con 2-bromo-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida para dar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1,04-1,10(3H, t); 1,60(6H, s); 1,86-1,94(2H, m); 2,00-2,06(2H, m); 2,32-2,36(2H, t); 3,60-3,64(2H, t); 4,56(1H, t); 6,34(1H, s); 7,02(1H, m); 7,42-7,46(1H, dd); 8,03(1H, d); 8,22(1H, s); 8,78(1H, s).

Etapas 3

El producto de la Etapa 2 (0,19g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida seca (4ml) que contiene cianuro de potasio (0,056g) con agitado y se calentó hasta 100°C durante 6 horas luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se almacenó durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (dos veces), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para dar una goma amarilla. La goma se fraccionó mediante cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 1:1 en volumen) para dar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(1-clano-6-metilhept-4-in-6-il) butiramida en forma de goma amarilla, 0,080g, ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,04-1,10(3H, t); 1,56(6H, s); 1,78-1,84(2H, m); 2,00-2,08(2H, m); 2,32-2,36(2H, t); 2,48-2,52(2H, t); 4,58(1H, t); 6,36(1H, s); 7,02(1H, d); 7,40-7,44(1H, dd); 8,02(1H, d); 8,22(1H, s); 8,80(1H, s).

EJEMPLO 16

Este ejemplo ilustra las propiedades fungicidas de los compuestos de la fórmula (1).

Los compuestos se probaron en un ensayo de disco de hoja, con métodos descritos a continuación. Los compuestos para el ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua a 200 ppm. En el caso del ensayo sobre *Pythium ultimum*, se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua hasta 20 ppm.

Erysiphe graminis f.sp. hordei (oldio de la cebada): se ubicaron segmentos de hoja de cebada sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espóra del hongo. Luego de una incubación apropiada, se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Erysiphe graminis f.sp. tritici (oldío del trigo): se ubicaron segmentos de hoja de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar por completo, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espore del hongo. Luego de una incubación apropiada, se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Puccinia recondita f.sp. tritici (roya marrón de trigo): se ubicaron segmentos de hoja de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espore del hongo. Luego de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto nueve días luego de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Septoria nodorum (mancha de la gluma de trigo): se ubicaron segmentos de hojas de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Luego de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de espore del hongo. Luego de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Pyrenophora teres (mancha en red de cebada): se ubicaron segmentos de hoja de cebada sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Luego de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espore del hongo. Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad del

compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Pyricularia oryzae (tizón del arroz): se ubicaron segmentos de hojas de arroz sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Luego de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espora del hongo. Luego de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Botrytis cinerea (moho gris): se ubicaron discos de hojas de porotos sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Luego de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espora del hongo. Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Phytophthora infestans (tizón tardío de la papa en tomate): se ubicaron discos de hojas de tomate sobre agar con agua en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Después de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espora del hongo. Después de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Plasmopara viticola (mildeu pubescente de la vid): se ubicaron discos de hojas de vides sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto del ensayo. Luego de dejar secar completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de espora del hongo. Luego de una incubación apropiada se evaluó la actividad de un

compuesto siete días después de la inoculación como actividad preventiva fungicida.

Pythium ultimum (podredumbre de la semilla): se mezclaron fragmentos miceliales del hongo, preparados a partir de un cultivo líquido fresco, en un caldo de dextrosa de papa. Se diluyó una solución del compuesto del ensayo en sulfóxido de dimetilo con agua hasta 20ppm y luego se ubicó en una placa de microtítulo de 96 pocillos y se agregó el caldo del nutriente que contenía las esporas del hongo. La placa de ensayo se incubó a 24°C y la inhibición del crecimiento se determinó fotométricamente luego de 48 horas.

Los siguientes Compuestos [Compuesto N° (Tabla)] dieron más de 60% de control de las siguientes infecciones micóticas a 200ppm:

Phytophthora infestans: 2(1), 10(1), 12(1), 50(1), 2(20), 2,(58), 2,(77), 90(77), 91(77).

Plasmopara viticola: 2(1), 2(49), 2,(58), 2(77), 90(77), 91(77), 2(96), 2(115).

Erysiphe graminis f.sp. hordei: 10(1), 2(17).

Erysiphe graminis f.sp. tritici: 10(1), 50(1), 2(77), 91(77), 2(115).

Botrytis cinerea: 2(77), 2(115).

Puccinia recondita f.sp. tritici: 90(77).

Septoria nodorum: 10(1).

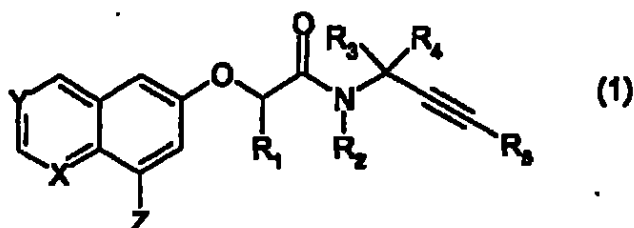
Pyrenophora teres: 2(20).

Los siguientes Compuestos dieron más de 60% de control de las siguientes infecciones micóticas a 20ppm:

Pythium ultimum: 2(1), 10(1), 12(1), 50(1), 2(11), 12(11), 2(17), 2(20), 2(39), 2(49), 2(77), 90(77), 91(77), 2(115), 2(134).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1):



en la cual

uno de X e Y es N o N-óxido y el otro es CR o ambos de X e Y son N;

Z es H, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alquinilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo, alquiniloxi C₂₋₄ opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, alcoxycarbonilo C₁₋₄, -OSO₂R', S(O)_nR', -COR'', -CONR''R'', -CR''=NOR', NR''R'', NR''COR', NR''COR', NR''CO₂R' donde n es 0, 1 o 2, R' es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno y R'' y R''' son independientemente H o alquilo C₁₋₆ o, en el caso de -CONR''R'', pueden juntarse para formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un solo átomo de nitrógeno, átomos de carbono saturado y opcionalmente un solo átomo de oxígeno;

R es H, halo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, nitro, amino, mono- o di-alquil(C₁₋₆) amino, mono- o di-alquenil(C₂₋₆) amino, mono- o di-alquinil(C₂₋₆) amino, formilamino, alquil C₁₋₄(formil)amino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alcoxiC₁₋₄carbonilamino, alquil C₁₋₄(alquil C₁₋₄carbonil)amino, ciano, formilo, alquilC₁₋₄carbonilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil(C₁₋₄)-aminocarbonilo, carboxi, alquilC₁₋

4carboniloxi, arilalquil(C₁₋₄)carboniloxi, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquilC₁₋₄ sulfonilo o alquil C₁₋₄sulfoniloxi;

R₁ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ en los cuales los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en su átomo de carbono terminal con uno, dos o tres átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo alquilC₁₋₄carbonilo, con un grupo alcoxiC₁₋₄carbonilo o con un grupo hidroxilo, o

R₁ es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo o alquilsulfonilalquilo en los cuales la cantidad total de átomos de carbono es 2 o 3, o

R₁ es un grupo alcoxi C₁₋₄ de cadena recta;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄metilo o benciloximetilo en donde el anillo de fenilo de la porción bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃ siempre que ambos no sean H y que cuando ambos son distintos a H su cantidad total combinada de átomos de carbono no exceda 4, o

R₃ y R₄ se juntan con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, S o N y opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₄; y

R₅ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆ en donde el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ciano, alquilC₁₋₄carboniloxi, aminocarboniloxi, mono- o dialquil(C₁₋₄)aminocarboniloxi, -S(O)_nalquilo(C₁₋₆) donde n es 0, 1 o 2, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), trialquil(C₁₋₄)sililoxi, fenoxi opcionalmente sustituido, tieniloxi opcionalmente sustituido, benciloxi opcionalmente sustituido o tienilmetoxi opcionalmente sustituido, o

R₅ es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

en los cuales los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores R_5 son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} io, haloalquil(C_{1-4})io, hidroxialquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4})alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenoxi, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, $-NR^mR^n$, $-NHCOR^m$, $-NHCONR^mR^n$, $-CONR^mR^n$, $-SO_2R^m$, $-OSO_2R^m$, $-COR^m$, $-CR^m=NR^n$ o $-N=CR^mR^n$, en donde R^m y R^n son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} io, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R_5 no es H.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el cual R es H o halo, ciano.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_1 es metilo, etilo, n-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, cianometilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltio-etilo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_1 es etilo, metoxi, etoxi o metoximetilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_2 es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde ambos R_3 y R_4 son metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R_5 es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, ter-butildimetilsiloximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metansulfinilpropilo o 3-metansulfonilpropilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde uno de X e Y es N y el otro es CR o ambos de X e Y son N;

Z es H;

R es H, halo, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , alcoxi C_{1-8} , alquiltio C_{1-8} , nitro, amino, mono- o di-alquil(C_{1-8}) amino, mono- o di-alquenil(C_{2-8}) amino, mono- o di-alquini(C_{2-8}) amino, formilamino, alquil C_{1-4} (formil)amino, alquil C_{1-4} -carbonilamino, alquil C_{1-4} (alquil C_{1-4} carbonil)amino, ciano, formilo, alquil C_{1-4} carbonilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil(C_{1-4})-aminocarbonilo, carboxi, alquil C_{1-4} carboniloxi, arilalquil(C_{1-4})carboniloxi, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} sulfonilo o alquil C_{1-4} sulfoniloxi;

R_1 es alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} en los cuales los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos en su átomo de carbono terminal con uno, dos o tres átomos de halógeno, con un grupo ciano, con un grupo alquil C_{1-4} carbonilo, con un grupo alcoxi C_{1-4} carbonilo o con un grupo hidroxilo, o

R_1 es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo o alquilsulfonilalquilo en los cuales la cantidad total de átomos de carbono es 2 o 3, o

R_1 es un grupo alcoxi C_{1-4} de cadena recta;

R_2 es H, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} metilo o benciloximetilo en donde el anillo de fenilo de la porción bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} ;

R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} siempre que ambos no sean H y que cuando ambos son distintos a H su cantidad total combinada de átomos de carbono no exceda 4, o

R_3 y R_4 se juntan con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 o 4 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, S o N y opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_{1-4} ; y

R_5 es H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} en donde el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, ciano, alquil C_{1-4} carbonilo, aminocarbonilo, mono- o dialquil(C_{1-4})aminocarbonilo, trialquil(C_{1-4})sililo, fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido o tienilmetilo opcionalmente sustituido, o

R_5 es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

en los cuales los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores R_5 son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , halo alquil(C_{1-4}), haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} tio, haloalquil(C_{1-4})tio, hidroxialquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} alquilo(C_{1-4}), cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenilo, bencilo, benzoilo, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitró, $-NR^mR^n$, $-NHCOR^m$, $-NHCONR^mR^n$, $-CONR^mR^n$, $-SO_2R^m$, $-OSO_2R^m$, $-COR^m$, $-CR^m=NR^n$ o $-N=CR^mR^n$, en donde R^m y R^n son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo(C_{1-4}), alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi(C_{1-4}), alquil C_{1-4} tio, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} alquilo(C_{1-4}), fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde uno de X e Y es N y el otro es CR o ambos de X e Y son N; Z es H; R es H, halo o ciano; R_1 es metilo, etilo, n-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, cianometilo, acetilmetilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo,

metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi; R_2 es H; R_3 y R_4 ambos son metilo; y R_5 es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, ter-butildimetilsiloximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metansulfinilpropilo o 3-metansulfonilpropilo.

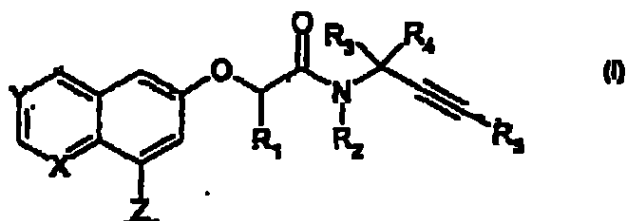
11. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 según lo descrito en la presente invención.

12. Una composición fungicida que comprende una cantidad efectiva fungicida de un compuesto de fórmula (1) según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 9 y un portador adecuado o diluyente para el mismo.

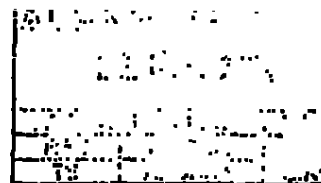
13. Un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos el cual comprende aplicar una cantidad efectiva fungicida de un compuesto de fórmula (1) según lo definido en la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con la reivindicación 12 a una planta, a una semilla de una planta, al locus de la planta o semilla o al suelo o cualquier otro medio de crecimiento vegetal.

RESUMEN

Compuestos fungicidas de la fórmula general (1) en donde uno de X e Y es N o N-óxido y el otro es CR o ambos de X e Y son N.



PCT



To: WARD, Steven P. SYNGENTA LIMITED Intellectual Property Dept. Jealott's Hill International Research Centre - PO BOX 3538 Bracknell, Berks RG42 6YA GRANDE BRETAGNE		IPD AGRO-CHEMICALS ATTORNEY INITIALS KH 19 NOV 2004 SCANNED ALL		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
		Date of mailing (day/month/year)		17.11.2004	
Applicant's or agent's file reference PPD 70125/WO				IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCTGB 03/04631		International filing date (day/month/year) 27.10.2003		Priority date (day/month/year) 26.11.2002	
Applicant SYNGENTA LIMITED et al.					

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:		Authorized Officer	
 European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Ambrose, J.R. Tel. +49 89 2399-8012	



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PPD 70125/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/GB 03/04631	International filing date (day/month/year) 27.10.2003	Priority date (day/month/year) 26.11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A01N43/42		
Applicant SYNGENTA LIMITED et al.		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of . sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25.05.2004	Date of completion of this report 17.11.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523866 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Fanni, S Telephone No. +49 89 2399-8712 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REP RT**

 International application No. **PCT/GB 03/04631**
I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-64 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/GB 03/04631****V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Yes: Claims	1,12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1,12
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1,12
	No: Claims	

2. Citations and explanations**see separate sheet**

ITEM V

Reference is made to the following documents:

D1: JP(A) 2001089453 & PAJ abstract

D2: WO-A-9933810

D3: EP-A-0940392

Article 33(2) PCT

The present subject matter overlaps with D1, of which it is considered to be a novel selection on account of the fact that the present oxyalkylamide residue is always on position 6 of the quin(az)oline moiety and on position 7 of the isoquinoline moiety of present compound of formula 1, and that the said residue is always N-alkynyl substituted.

The present subject matter differs from D2 on account of the present (iso)quin(az)oline moiety.

The present subject matter differs from D3 mainly on account of the present N-alkynyl residue.

Article 33(3) PCT

The present subject matter is directed to N-alkynyl-[(iso)quin(az)oline]oxyalkylamide and to their use as fungicides.

D1 is considered to be the closest prior art and discloses N-alkynyl[heteroaryl]-oxyalkylamide and their use as fungicides. Claim 1 of D1 encompasses the present compounds, although none of the examples specifically disclosed in D1 fall within the scope of present claim 1. Thus, for the reason given above, the present subject matter is considered to be a novel selection of D1.

Thus, the problem to be solved by the present subject matter is considered to be the provision of further fungicidal N-alkynyl[heteroaryl]-oxyalkylamide which have unexpected properties when compared to the structurally closest prior art compounds.

It appears therefore that an inventive step vis-à-vis D1 can be established for the

present subject matter only in a comparative matter, i.e. showing that the present compounds exhibit unexpected properties when compared to the closest prior art compound from the prior art.

The Applicant has provided comparative data which shown that present compounds have a superior systemic activity when compared to the structurally closest compounds from D1. This is a surprising result as D1 does not appear to suggest that the present selection would have led to compounds having such superior activity. Thus an inventive step can be acknowledged for the present subject matter.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DE INFORME DE EXAMEN
INTERNACIONAL PRELIMINAR

De la Autoridad de la Oficina Examinadora Preliminar Internacional

A: Ward, Steven P.
SYNGENTA LIMITED
Intellectual Property Dept.
Jealott's Hill International
Research Centre - P.O. Box 3538
Bracknell, Berks RG 42 6YA
GRAN BRETAÑA

Fecha de franqueo: (día/mes/año): 17.11.2004

Número de legajo del solicitante o agente
PPD 70125/WO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/GB 03/04631

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 27.10.2003

Fecha de prioridad: (día/mes/año): 26.11.2002

Solicitante:

SYNGENTA LIMITED et al.

1. Por la presente, el solicitante queda notificado de que esta Autoridad de la Oficina Examinadora Internacional Preliminar transmite por este medio el informe de examen preliminar internacional y sus anexos, en caso de haberlos, establecidos en la solicitud internacional.
2. Se envía una copia del informe y sus anexos, en caso de haberlos, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. En los casos en que así lo requieran las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de sus anexos) y enviará dicha traducción a dichas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante debe ingresar a la fase nacional ante cada Oficina elegida realizando ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de aranceles nacionales) en un plazo de 30 días de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el

recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Cuando una Oficina elegida requiera una traducción de la solicitud internacional, dicha traducción debe contener una traducción de todos los anexos del informe de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y entregar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida en cuestión.

Para más detalles con respecto a los plazos aplicables y los requerimientos de las Oficinas elegidas, véase el Tomo II de la Guía del Solicitante PCT

La atención del solicitante debe dirigirse al artículo 33 (5) que provee que los criterios de la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial que se describen en el artículo 33 (2) a (4) meramente sirven a los propósitos del Examen Preliminar Internacional y que "cualquier estado contratante puede aplicar los criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir, en ese estado, si los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también artículo 27 (5)). Tales criterios adicionales pueden relacionarse, por ejemplo, a las exenciones a la patentabilidad, requisitos para permitir la descripción, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal del IPEA/
Oficina Europea de Patentes,
D-80298 Munich
Tel: +49 89 2399 ~ 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado:
Ambrosia, J.R.
Tel +49 89 2399-8012

- TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del Agente PPD 70125/WO		PARA ACCIÓN POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión del Informe Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/GB 03/04631	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.11.2002	
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A01N43/42			
Solicitante SYNGENTA LIMITED et al.			
1. Este Informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta en un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este Informe también se acompaña de los ANEXOS, esto es, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos consisten en un total de <u> </u> hojas.			
3. Este Informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Base del Informe II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según artículo 86.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
Fecha de presentación de la solicitud de examen 25.05.2004		Fecha de completamiento de este Informe 17.11.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea -- D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tlx 523658 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Funcionario autorizado Farril, S Teléfono No. +49 89 2399-8712	

Forma PCT/IPEA/409 (Carátula) (Enero 2004)

I. Base del Informe

- 1 Con relación a los elementos de la Solicitud Internacional (las páginas reemplazadas que han sido presentadas a la oficina receptora en respuesta a la invitación con respecto al Art. 14 están referidas en este Informe "originalmente presentadas" y no se anexan a este Informe ya que estas no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, páginas:

1-64 como se presentó originalmente

Reivindicaciones Nos.:

1-13 como se presentó originalmente

- 2 Con relación al idioma, todos los elementos antes marcados se pusieron a disposición y se suministraron a esta autoridad en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique de otra forma en este punto.

Estos elementos se pusieron a disposición o se suministraron a esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para fines de investigación internacional (según la Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para fines de examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3).

- 3 Con relación a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en la lista de secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible en computadora
- ☐ suministrada con posterioridad a esta autoridad en forma escrita
- ☐ suministrada luego a esta autoridad en forma legible en computadora
- ☐ la declaración de que el listado de secuencia escrito suministrado posteriormente no va más allá del descubrimiento en la solicitud internacional que se presentó
- ☐ la declaración de que la información grabada en forma legible en computadora es idéntica a la lista de secuencia escrita que ha sido suministrada

- 4 Las reformas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/fig. _____

- 5 ☐ Este informe ha sido establecido como el (parte de) las modificaciones no han sido hechas, ya que se considera que han ido más allá de lo revelado que fue presentado, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2(c)).:

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones deben citarse en el ítem 1 y anejarse a este informe)

8 Observaciones adicionales, si es necesario

V. Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1 Declaración

Novedad (N)

Si
No

Reivindicaciones 1.12
Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Si
No

Reivindicaciones 1.12
Reivindicaciones

Aplicación industrial (IA)

Si
No

Reivindicaciones 1.12
Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones

ver hoja aparte

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: JP (A) 2001089453 & PAJ resumen

D2: WO-A-9933810

D3: EP-A-0940392

Artículo 33 (2) PCT

La presente invención se superpone con D1, ya que se considera una selección nueva tomando el hecho de que el presente residuo de oxialquilamidas se encuentra siempre en la posición 6 del resto quin(az)olina y en la posición 7 del resto isoquinolina del presente compuesto de la formula 1 y que tal residuo es siempre N-alquinilo sustituido.

Esta invención difiere de D2 tomando en cuenta el presente residuo (iso)quin(az)olina.

La presente invención difiere de D3 principalmente por cuenta del presente residuo N-alquinilo.

Artículo 33 (3) PCT

El presente tema está dirigido a N-alquinil-[(iso)quin(az)olina] y a su uso como fungicida.

D1 es considerado ser el más cercano arte previo y devela N-alquinil[heteroaril]-oxialquilamide y sus usos como fungicidas. La Reivindicación 1 de D1 abarca los presentes compuestos, aunque ninguno de los ejemplos específicamente expuestos en D1 caen dentro del alcance de la presente Reivindicación 1. Por la razón expresada anteriormente, la presente invención es considerada una nueva selección de D1.

Así, el problema a ser resuelto por la presente invención es considerado ser la provisión de futuros fungicidas N-alquinil[heteroaril]-oxialquilamida que posean inesperadas propiedades si se las compara con los compuestos estructuralmente más cercanos de arte previo.

Por esto, parece que un paso inventivo vis-à-vis D1 puede ser establecido para la presente invención solamente en forma comparativa, por ejemplo mostrando que los presentes compuestos manifiestan inesperadas propiedades si se las compara con los compuestos de la técnica anterior más próxima.

El Solicitante ha proporcionado datos comparativos que muestran que los presentes compuestos poseen una actividad sistémica superior si se los compara con los compuestos estructuralmente más cercanos de D1. Este es un resultado sorpresivo ya que D1 no parece sugerir que la presente selección podría derivar en compuestos que posean tal actividad superior. De esta manera se puede reconocer en el presente tema un paso inventivo.

Retiro folios 185 y 186

Tijetas

Extracto publicación folio 187

108
185

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 85051478 00000000
Fecha (AM): 2005-05-26 15:29:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 187

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:

mayo 26 de 2005

189
186

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado
SYNGENTA LIMITED

Oficio N° 1' : 63

ASUNTO:	Radicación N°	05-51478
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/0046361
	Fecha inicio fase nacional	27/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 30 JUN 2005

202030

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 534 12 21-2-5-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia