



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 297 274**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

C07D 215/20 (2006.01)

C07D 239/74 (2006.01)

C07D 215/02 (2006.01)

C07D 215/60 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03811792 .5**

(86) Fecha de presentación : **27.10.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1567010**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

(54) Título: **Quinolin-, isoquinolin- y quinazolin-oxialquilamidas y su uso como fungicidas.**

(30) Prioridad: **26.11.2002 GB 0227555**

(73) Titular/es: **Syngenta Limited
European Regional Centre, Priestley Road
Surrey Research Park
Guildford, Surrey GU2 7YH, GB**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(72) Inventor/es: **Crowley, Patrick, J. y
Salmon, Roger**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Quinolin-, isoquinolin- y quinazolin-oxialquilamidas y su uso como fungicidas.

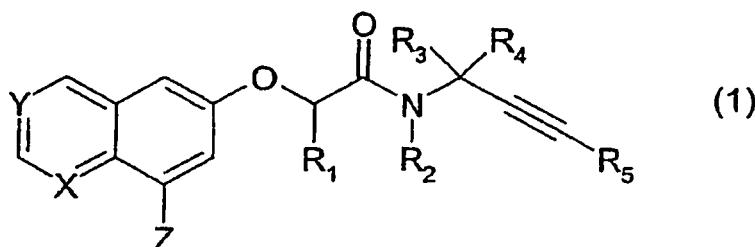
5 Esta invención se refiere a nuevas *N*-alquinil-2-quinolin-(isoquinolin- y quinazolin)-oxialquilamidas, a procedimientos para su preparación, a composiciones que las contienen y a métodos de uso de las mismas para combatir hongos, especialmente infecciones de plantas causadas por hongos.

10 Se han descrito diversos derivados del ácido quinolin-8-oxialcanocarboxílico como útiles como antídotos para herbicidas o como agentes de seguridad para herbicidas (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nº 4.881.966, 4.902.340 y 5.380.852). Ciertos derivados de amida del ácido heteroariloxi(tio)alcanoico se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/33810, la patente de EE.UU. 6.090.815 y la solicitud de patente japonesa JP 2001089453, junto con su uso como fungicidas para agricultura y horticultura. Además, se describen ciertos derivados de amida del ácido fenoxialcanoico, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 4.116.677 y 4.168.319, junto con su uso como herbicidas y sustancias que destruyen el mildiú.

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

20

25



30

en donde

35

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

40

45

50

55

60

65

Z es H, halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo), alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con halo, alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{2-4} opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo aliloxi), alquiniloxi C_{2-4} opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo propargiloxi), ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CONR''R'''}$, $-\text{CR''=NOR}'$, $-\text{NR''R'''}$, $-\text{NR''COR}'$, $-\text{NR''CO}_2\text{R}'$ en donde n es 0, 1 ó 2, R' es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halo y R'' y R''' son independientemente H o alquilo C_{1-6} , o en el caso de $-\text{CONR''R'''}$ pueden estar unidos formando un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un solo átomo de nitrógeno, átomos de carbono saturados y opcionalmente un solo átomo de oxígeno;

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

ES 2 297 274 T3

R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃, con la condición de que ambos no sean H y de que cuando ambos son diferentes de H, el total combinado de átomos de carbono no exceda de 4, o

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

10 R₅ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, en los cuales el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, ciano, alquil C₁₋₄-carboniloxi, aminocarboniloxi, mono- o di-alquil C₁₋₄-aminocarboniloxi, -S(O)_n-alquilo C₁₋₆, en donde n es 0, 1 ó 2, triazolilo (por ejemplo 1,2,4-triazol-1-il), trialquil C₁₋₄-siloxi, 15 fenoxi opcionalmente sustituido, tieniloxi opcionalmente sustituido, benciloxi opcionalmente sustituido o tienilmethoxi opcionalmente sustituido, o

R₅ es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

15 en los cuales los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R₅ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de halo, hidroxi, mercapto, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄, alquiniloxi C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, halo-alquiltio C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, fenoxi, 20 benciloxi, 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 los cuales R^m, Rⁿ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄ alquiltio C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

25 Los compuestos de la invención contienen al menos un átomo de carbono asimétrico (y al menos dos cuando R₃ y R₄ son diferentes) y pueden existir en la forma de enantiómeros (o como pares de diastereoisómeros o en forma de sus mezclas. No obstante, estas mezclas se pueden separar en isómeros individuales o pares de isómeros y esta invención abarca tales isómeros y sus mezclas en todas proporciones. Se debe esperar que para cualquier compuesto dado, un isómero pueda ser más fungicida que otro.

30 Excepto cuando se establezca de otra manera, los grupos alquilo y los restos alquilo de alcoxi, alquiltio, etc., contienen adecuadamente de 1 a 4 átomos de carbono en forma de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos son metilo, etilo, *n*- e *iso*-propilo y *n*-, *sec*-, *iso*- y *terc*-butilo. Cuando Los restos alquilo contienen 5 ó 6 átomos de carbono los ejemplos son *n*-pentilo y *n*-hexilo.

35 Los restos alquenilo y alquinilo también contienen adecuadamente de 2 a 4 átomos de carbono en forma de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos son alilo, etinilo y propargilo.

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

40 Son de interés particular los compuestos de la fórmula general (1) en donde X es N e Y es CR (quinolinas). También son de interés los compuestos en donde X e Y son ambos N (quinazolinas) y en donde Y es N y X es CR (isoquinolinas).

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

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

Típicamente, R₁ es metilo, etilo, *n*-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, cianometilo, acetilmetilo, metoxicarbonilmetilo, 50 metoxicarboniletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltiometilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi o *n*-butoxi. Etilo es un valor preferido de R₁, pero también son de interés particular metoxi, etoxi y metoximetilo.

55 Típicamente, R₂ es H y por lo menos uno, pero preferiblemente ambos de R₃ y R₄ son metilo.

Cuando uno de R₃ y R₄ es H, el otro puede ser metilo, etilo o *n*- o *iso*-propilo. Cuando uno de R₃ y R₄ es metilo, el otro puede ser H o etilo, pero preferiblemente también es metilo. R₂ también incluye alcoxi C₁₋₄-metilo y benciloximeto, en el cual el anillo de fenilo del grupo bencilo presenta opcionalmente un sustituyente alcoxi, por ejemplo, un sustituyente metoxi. Tales valores de R₂ proporcionan compuestos de fórmula (1) que se considera son compuestos pro-plaguicidas.

Típicamente, R₅ es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, *terc*.butildimethylsioximetilo, 3-ciano-propilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)-propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metanosulfonilpropilo o 3-metanosulfonilpropilo. De particular interés son los compuestos en donde R₅ es metilo, metoximetilo o cianopropilo.

65 En un aspecto la invención proporciona un compuesto de la fórmula general (1) en donde X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se han definido anteriormente excepto que R₅ es diferente de H.

ES 2 297 274 T3

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula general (1), en donde:

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

5 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 C₁₋₆-amino, mono- o di-alquenil C₂₋₆-amino, mono- o di-alquinil C₂₋₆-amino, formilamino, 10 alquil C₁₋₄(formil)amino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄-carbonil)amino, ciano, formilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, carboxi, alquil C₁₋₄-carboniloxi, aril-alquil C₁₋₄-carboniloxi, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo o alquil C₁₋₄-sulfoniloxi;

15 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 alquil C₁₋₄-carbonilo, con un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilo o con un grupo hidroxi, o

R₁ es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo o alquilsulfonilalquilo, en los cuales el número total de átomos de carbono es 2 ó 3, o

20 R₁ es un grupo alcoxi de cadena lineal C₁₋₄;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-metilo o benciloximetilo en los cuales el anillo de fenilo del resto bencilo está opcionalmente sustituida con alcoxi C₁₋₄;

25 R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃, con la condición de que ambos no sean H y cuando ambos son diferentes de H sus átomos de carbono totales combinados no exceden de 4, o

30 R₃ y R₄ junto con el átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 ó 4 miembros que opcionalmente contiene un átomo de O, S ó N y opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₄; y

35 R₅ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, en los cuales el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, alquil C₁₋₄-carboniloxi, aminocarboniloxi o mono- o di-alquil C₁₋₄-aminocarboniloxi, trialquil C₁₋₄-sililoxi, fenoxy opcionalmente sustituido, tieniloxi opcionalmente sustituido, benciloxi opcionalmente sustituido o tienilmethoxi 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 de R₅ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de halo, hidroxi, mercapto, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄, alquiniloxi C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, halo-alquiltio C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, fenoxy, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^mRⁿ, -NHCOR^m, -NHCONR^mRⁿ, -CONR^mRⁿ-SO₂R^m, -OSO₂R^m, -COR^m, -CRⁿ=NRⁿ o -N=CR^mRⁿ, en los cuales R^m, Rⁿ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, fenilo o bencilo, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

40 En otro aspecto, la invención proporciona 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, R₁ es metilo, etilo, n-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, 45 cianometilo, acetilmetilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletido, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metil-tiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi; R₂ es H; R₃ y R₄ son ambos metilo; y R₅ es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, *terc*-butildimethylsioximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metanosulfinilpropilo o 3-metanosulfonilpropilo. Preferiblemente, R₁ es etilo, metoxi, etoxi o metoximetilo, especialmente etilo. Preferiblemente, R₅ es metilo, metoximetilo o 3-cianopropilo.

55 Los compuestos que forman parte de la invención se ilustran en las Tablas 1 a 152 a continuación.

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

ES 2 297 274 T3

TABLA 1

Compuesto N°	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	sec-C ₄ H ₉
8	iso-C ₄ H ₉
9	<i>terc</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 ₂ H ₅ OCH ₂
15	CH ₃ (CH ₃ O)CH
16	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OCH ₂
17	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OC ₂ H ₄
18	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OCH ₂
19	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OC ₂ H ₄
20	CH ₃ SCH ₂
21	CH ₃ SC ₂ H ₄
22	C ₂ H ₅ SCH ₂
23	C ₂ H ₅ SC ₂ H ₄
24	<i>n</i> -C ₃ H ₇ SCH ₂
25	<i>n</i> -C ₄ H ₉ SCH ₂
26	C ₆ H ₅ OCH ₂
27	C ₆ H ₅ OC ₂ H ₄
28	4- <i>t</i> -C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ OCH ₂
29	4 -F-C ₆ H ₄ OCH ₂
30	4-Cl-C ₆ H ₄ OCH ₂
31	4 -CH ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂
32	4 -Br-C ₆ H ₄ OCH ₂

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 297 274 T3

33	2-F-C ₆ H ₄ OCH ₂
34	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ OCH ₂
35	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂
36	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ OCH ₂
37	4-CF ₃ O-C ₆ H ₅ OCH ₂
38	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂
39	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ OCH ₂
40	2-Br-C ₆ H ₄ OCH ₂
41	2-Cl-C ₆ H ₄ OCH ₂
42	2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃ OCH ₂
43	2-CH ₃ 5-F-C ₆ H ₃ OCH ₂
44	3-Cl-C ₆ H ₄ OCH ₂
45	tien-2-il-OCH ₂
46	tien-3-il-OCH ₂
47	C ₆ H ₅ CH ₂ OCH ₂
48	tien-2-il-CH ₂ OCH ₂
49	tien-3-il-CH ₂ OCH ₂
50	terc.C ₄ H ₉ (CH ₃) ₂ SiOCH ₂
51	terc.C ₄ H ₉ (CH ₃) ₂ SiOC ₂ H ₄
52	C ₆ 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	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

ES 2 297 274 T3

5	72	C ₆ H ₅ CH ₂
10	73	4- <i>t</i> -C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ CH ₂
15	74	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂
20	75	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂
25	76	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
30	77	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂
35	78	2-F-C ₆ H ₄ CH ₂
40	79	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂
45	80	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂
50	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	CICH 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

55 La Tabla 2 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se incluyen 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 2 son los mismos que 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

65 La Tabla 3 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es *n*-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 3, son los mismos que los

ES 2 297 274 T3

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.

5 Tabla 4

La Tabla 4 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es 2,2,2-trifluoroetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo, y R₅ tiene los valores indicados 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 10 4 R₁ es 2,2,2-trifluoroetilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 4 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 4, R₁ es 2,2,2-trifluoroetilo en lugar de etilo.

15 Tabla 5

La Tabla 5 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es cianometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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 20 5 R₁ es cianometilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 5 son los mismos que 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.

25 Tabla 6

La Tabla 6 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es acetilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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 30 6 R₁ es acetilmetilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 6 son los mismos que 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.

35 Tabla 7

La Tabla 7 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoxicarbonilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se incluyen 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 40 7 R₁ es metoxicarbonilmetilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 7 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 7, R₁ es metoxicarbonilmetilo en lugar de etilo.

45 Tabla 8

La Tabla 8 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoxicarboniletilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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 50 8 R₁ es metoxicarboniletilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 8 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 8, R₁ es metoxicarboniletilo en lugar de etilo.

55 Tabla 9

La Tabla 9 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es hidroximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se incluyen 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 60 9 R₁ es hidroximetilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 9 son los mismos que 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.

65 Tabla 10

La Tabla 10 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1) en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es hidroxietylito, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo tanto, el

ES 2 297 274 T3

compuesto 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 10 son los mismos que 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.

5

Tabla 11

La Tabla 11 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 11 son los mismos que 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.

15

Tabla 12

La Tabla 12 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metiltiometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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 metiltiometilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 12 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 12, R₁ es metiltiometilo en lugar de etilo.

25

Tabla 13

La Tabla 13 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es etoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se incluyen 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 13 son los mismos que 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.

35

Tabla 14

La Tabla 14 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es 2-metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 14 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que los compuestos de la Tabla 14, R₁ es 2-metoxietilo en lugar de etilo.

45

Tabla 15

La Tabla 15 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es 2-metiltioetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores indicados 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-metiltioetilo en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 15 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 15, R₁ es 2-metiltioetilo en lugar de etilo.

55

Tabla 16

La Tabla 16 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es metoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 16 son los mismos que 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.

65

ES 2 297 274 T3

Tabla 17

La Tabla 17 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es etoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 17 son los mismos que 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.

10 Tabla 18

La Tabla 18 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es n-propoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 18 son los mismos que 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.

20 Tabla 19

La Tabla 19 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CH, Z es H, R₁ es n-butoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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 n-butoxi en lugar de etilo. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 19 son los mismos que 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.

30 Tabla 20

La Tabla 20 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es etilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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, Y es N en lugar de CH. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 20 son los mismos que los compuestos 2 a 101 de la Tabla 1, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 20, Y es N, en lugar de CH.

40 Tabla 21

La Tabla 21 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 21 son los mismos que 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.

50 Tabla 22

La Tabla 22 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es n-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 22 son los mismos que 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.

60 Tabla 23

La Tabla 23 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1) en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es 2,2,2-trifluoroetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se incluyen 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 23 son los mismos que 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.

ES 2 297 274 T3

Tabla 24

La Tabla 24 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es cianometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 24 son los mismos que 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.

10

Tabla 25

La Tabla 25 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es acetilmétilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 25 son los mismos que 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.

20

Tabla 26

La Tabla 26 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es metoxi-carbonilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 26 son los mismos que 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.

30

Tabla 27

La Tabla 27 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es metoxicarboniletílo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 27 son los mismos que 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.

40

Tabla 28

La Tabla 28 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es hidroximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 28 son los mismos que 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.

50

Tabla 29

La Tabla 29 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es hidroxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 29 son los mismos que 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.

60

Tabla 30

La Tabla 30 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 30 son los mismos que 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.

ES 2 297 274 T3

Tabla 31

La Tabla 31 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es metiltiometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 31 son los mismos que 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.

10

Tabla 32

La Tabla 32 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es etoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 32 son los mismos que 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.

15

Tabla 33

La Tabla 33 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es 2-metoxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 33 son los mismos que 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.

20

Tabla 34

La Tabla 34 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es metiltioetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 34 son los mismos que 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.

25

Tabla 35

La Tabla 35 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es metoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 35 son los mismos que 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.

30

Tabla 36

La Tabla 36 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, es etoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 36 son los mismos que 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.

35

Tabla 37

La Tabla 37 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es n-propoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 37 son los mismos que 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.

ES 2 297 274 T3

Tabla 38

La Tabla 38 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X e Y son ambos N, Z es H, R₁ es n-butoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 38 son los mismos que 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.

10

Tabla 39

15

La Tabla 39 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es etilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo tanto, el compuesto 1 de la Tabla 39 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 11, 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 39 son los mismos que 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.

20

Tabla 40

25

La Tabla 40 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 40 son los mismos que 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.

30

Tabla 41

35

La Tabla 41 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es *n*-propilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 41 son los mismos que 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.

40

Tabla 42

45

La Tabla 42 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es 2,2,2-trifluoroetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 42 son los mismos que 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.

50

Tabla 43

55

La Tabla 43 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es cianometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 43 son los mismos que 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.

60

Tabla 44

65

La Tabla 44 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es acetilmethyl, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 44 son los mismos que 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.

ES 2 297 274 T3

Tabla 45

La Tabla 45 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoxicarbonilmetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1.

- 5 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 45 son los mismos que 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.

10

Tabla 46

La Tabla 46 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoxicarboniletilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1.

- 15 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 46 son los mismos que 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.

20

Tabla 47

La Tabla 47 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es hidroximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo

- 25 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 47 son los mismos que 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.

30

Tabla 48

La Tabla 48 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es hidroxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo

- 35 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 48 son los mismos que 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.

40

Tabla 49

La Tabla 49 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo

- 45 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 49 son los mismos que 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.

50

Tabla 50

La Tabla 50 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metiltiometilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo

- 55 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 50 son los mismos que 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.

60

Tabla 51

La Tabla 51 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es etoximetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Por lo

- 65 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 51 son los mismos que 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.

ES 2 297 274 T3

Tabla 52

La Tabla 52 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es 2-metoxietilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 52 son los mismos que 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.

10

Tabla 53

15

La Tabla 53 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es 2-metiltioetilo, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄, son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 53 son los mismos que 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.

20

Tabla 54

25

La Tabla 54 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es metoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 54 son los mismos que 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.

30

Tabla 55

35

La Tabla 55 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es etoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 55 son los mismos que 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.

40

Tabla 56

45

La Tabla 56 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es *n*-propoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 56 son los mismos que 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.

50

Tabla 57

55

La Tabla 57 contiene 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es CH, Y es N, Z es H, R₁ es *n*-butoxi, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican 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. De manera similar, los compuestos 2 a 101 de la Tabla 57 son los mismos que 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.

60

Tablas 58 a 76

65

Las Tablas 58 a 76 consisten cada una de 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CCl, Z es H, R₁ es como se define en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Estas Tablas son las mismas que 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 que corresponde a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 58 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 1, la Tabla 59, tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 2, etc.).

ES 2 297 274 T3

Tablas 77 a 95

Las Tablas 77 a 95 consisten cada una de 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CBr, Z es H, R₁ es como se define en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Estas Tablas son las mismas que 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. R₁ en las Tablas 75 a 95 tiene el valor que corresponde a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 77 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 1, la Tabla 78, tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 2, etc.).

10

Tablas 96 a 114

Las Tablas 96 a 114 consisten cada una de 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CCN, Z es H, R₁ es como se define en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Estas Tablas son las mismas que 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. R₁ en las Tablas 96 a 114 tiene el valor que corresponde a su valor en las Tablas 1 a 19, respectivamente (es decir, la Tabla 96 tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 1, la Tabla 97, tiene el mismo valor de R₁ que la Tabla 2, etc.).

15

Tablas 115 a 133

Las Tablas 115 a 133 consisten cada una de 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CBr, Z es Br, R₁ es como se define en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Estas Tablas son las mismas que 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 que corresponde 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.).

20

Tablas 115 a 133

Las Tablas 115 a 133 consisten cada una de 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N, Y es CBr, Z es Br, R₁ es como se define en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Estas Tablas son las mismas que 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 que corresponde 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.).

25

Tablas 134 a 152

Las Tablas 134 a 152 consisten cada una de 101 compuestos de la fórmula general (1), en donde X es N-óxido, Y es CH, Z es H, R₁ es como se define en las Tablas 1 a 19, R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos metilo y R₅ tiene los valores que se indican en la Tabla 1. Estas Tablas son las mismas que 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 que corresponde 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.).

30

Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar como se indica en los Esquemas 1 a 10 a continuación en los cuales X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados dados anteriormente, R es alquilo C₁₋₄, R₆ es alquilo de cadena lineal C₁₋₆, R₇ y R₈ son independientemente H o alquilo C₁₋₄, L es un grupo lábil, tal como un haluro, por ejemplo yoduro, un grupo alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo metilsulfoniloxi y tosiloxi o un triflato, Hal es halógeno, R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R_b es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, con la condición de que el número total de átomos de carbono en R_a y R_b no exceda de 3, R_c es alquilo C₁₋₆ o bencilo opcionalmente sustituido o tienilmethyl optionalmente sustituido y R_d tiene el significado que se indica en el texto.

35

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 disolvente adecuado. Los disolventes típicos incluyen N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidin-2-ona. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, hidruro de sodio o diisopropiletilamina.

40

45

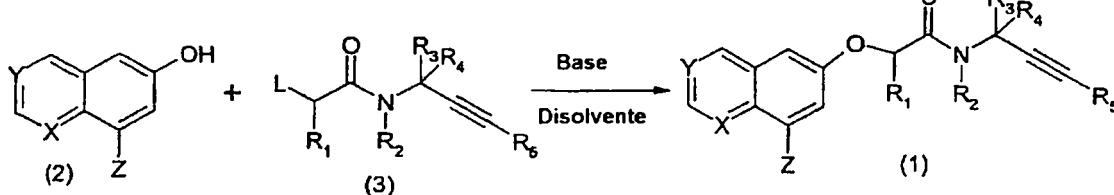
50

55

Esquema 1

60

65



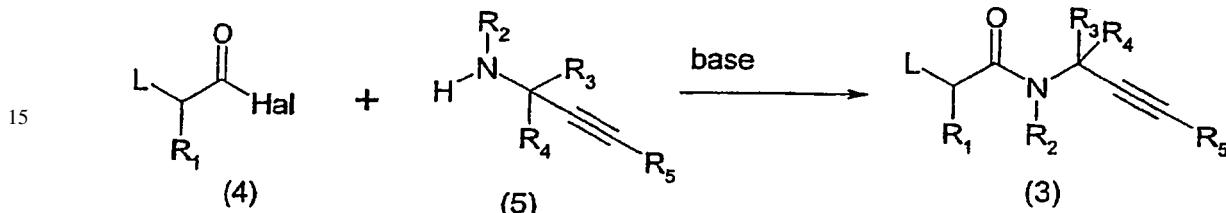
ES 2 297 274 T3

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 de ácido de la fórmula general (4), o el anhídrido de ácido correspondiente, en presencia de una base inorgánica u orgánica adecuada, tal como carbonato de potasio o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano.

5

Esquema 2

10



20

Como se muestra en el Esquema 3, las aminas de la fórmula general (5), en donde R_2 es H, corresponden a aminas de la fórmula general (9) y se pueden preparar por alquilación de una aminoalquino protegido con sililo de la fórmula general (7) utilizando una base adecuada tal como n-butil-litio, seguido por reacción con un reactivo alquilante adecuado R_5L , tal como yoduro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo, para formar un compuesto alquilado de la fórmula general (8). En un procedimiento similar, se puede hacer reaccionar un aminoalquino protegido con sililo de la fórmula general (7) con un derivado de carbonilo R_aCOR_b , por ejemplo formaldehído, utilizando una base adecuada tal como n-butil-litio para proporcionar un aminoalquino (8) que contiene un resto hidroxialquilo. El grupo protector sililo puede separarse luego 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 formar derivados adicionales, por ejemplo, cuando R_5 es un grupo hidroxialquilo, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (9) con un agente sililante $(\text{R}_3\text{SiCl})_2$, por ejemplo, cloruro de *terc*.butildimetilsililo para proporcionar un derivado sililado en el oxígeno de la fórmula general (9a). Además, un compuesto de la fórmula general (9) se puede tratar con una base tal como hidruro de sodio o *bis*(trimetilsilil)amida de potasio seguido por un compuesto R_cL para proporcionar un compuesto de la fórmula general (9b). En una secuencia alternativa se puede tratar un compuesto de la fórmula general (8) con una base tal como *bis*(trimetilsilil)amida de sodio o de potasio, seguido por un compuesto R_cL , en donde L representa un halógeno o éster sulfonato tal como OSO_2Me , u $\text{OSO}_2\text{-4-tolilo}$, por ejemplo yoduro de etilo, para proporcionar compuestos de la fórmula general (8a), lo cual después de la separación del grupo protector sililo proporciona un compuesto de la fórmula general (9b).

40

Los compuestos de la fórmula general (8), en donde R_5 es, por ejemplo, 3-cloropropilo se pueden hacer reaccionar con una sal de cianuro de metal tal como cianuro de sodio para proporcionar compuestos de la fórmula general (8b), los cuales después se pueden hidrolizar, por ejemplo, con un ácido acuoso para proporcionar las aminas de la fórmula general (8c). Los compuestos de la fórmula general (8), en donde R_5 es, por ejemplo, 3-cloropropilo se pueden hidrolizar, por ejemplo, con un ácido acuoso para proporcionar aminas de la fórmula general (8d).

50

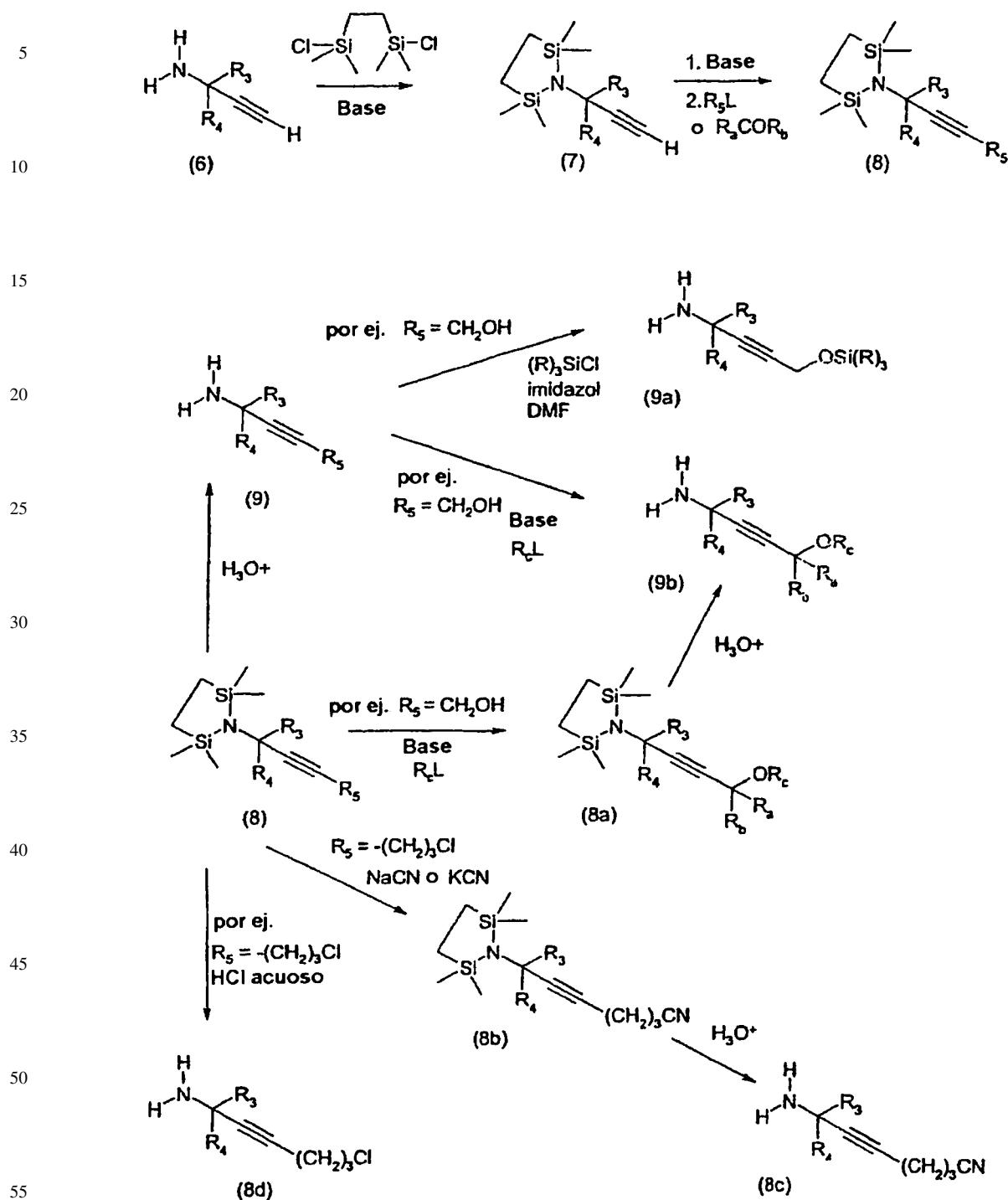
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 3



Los aminoalquinos protegidos con sililo de la fórmula general (7) se pueden obtener haciendo reaccionar aminas de la 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.

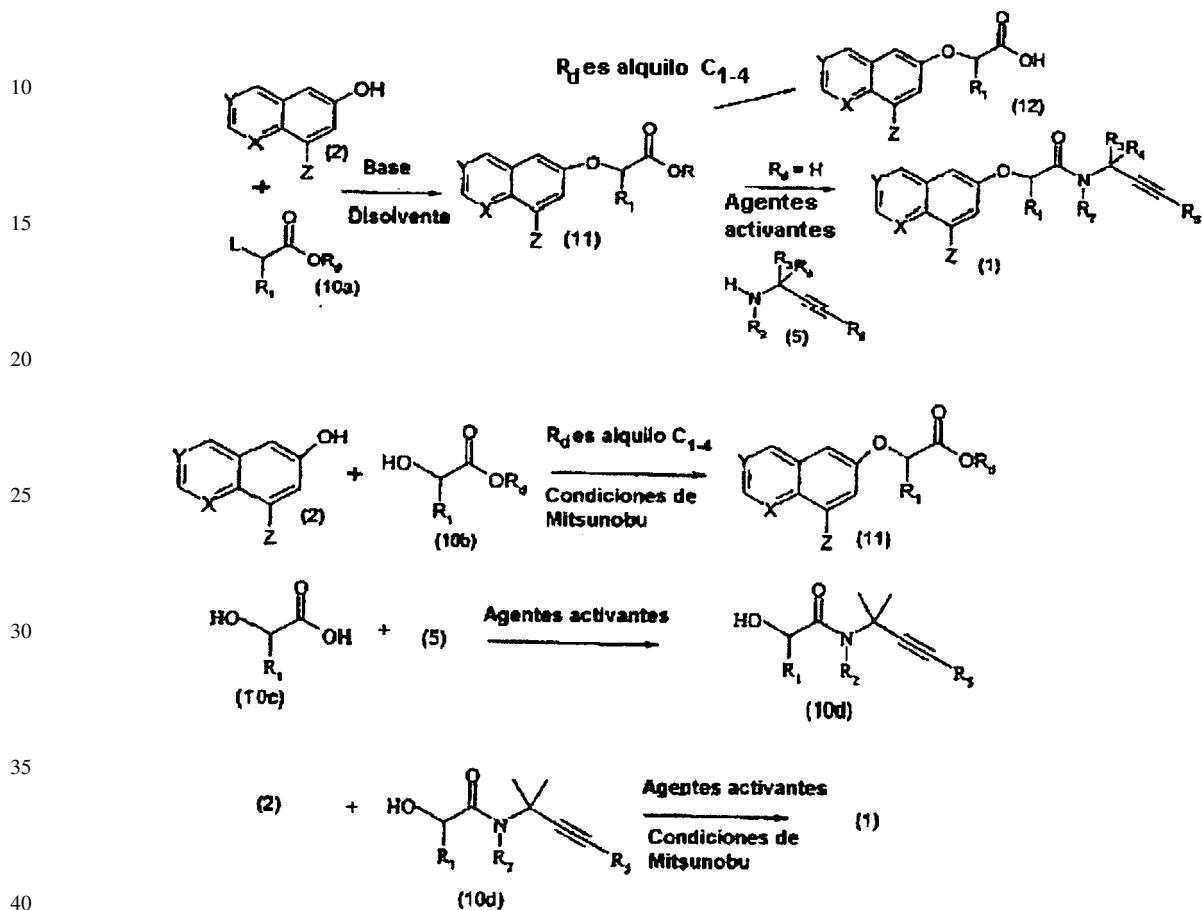
Las aminas de la fórmula general (6) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos de bibliografía estándar (véase, por ejemplo, el documento EP-A-0834498).

De manera alternativa, 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, tales como 1-hidroxibenzotriazol e hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida.

Cuando R₂ es diferente de hidrógeno, el grupo R₂ se puede introducir en un aminoalquino de la fórmula general (9) por técnicas conocidas para formar una amina de la fórmula general (5).

5

Esquema 4



Los compuestos de la fórmula general (12) se pueden preparar por la hidrólisis de los ésteres correspondientes de la fórmula general (11), en donde R_d es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, utilizando técnicas conocidas. Los ésteres de la fórmula general (11), en donde R_d es alquilo C₁₋₄ y también los 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 (10a) en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida. Los ésteres o ácidos de la fórmula general (10a) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos de la bibliografía estándar a partir de materiales disponibles comercialmente.

De manera alternativa, como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de la fórmula general (11) se pueden preparar bajo condiciones de Mitsunobu haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (2) con un compuesto de la fórmula general (10b), en donde R_d es alquilo C₁₋₄, utilizando una fosfina, tal como trifenilfosfina y un azoéster, tal como azodicarboxilato de dietilo.

De manera similar, los compuestos de la fórmula general (1) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general (10d) con un compuesto de la fórmula general (2) bajo condiciones de Mitsunobu utilizando una fosfina, tal como trifenilfosfina y un azoéster, tal como azodicarboxilato de dietilo. Los compuestos de fórmula general (10d) se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula general (10c) y una amina de la fórmula general (5) utilizando reactivos activantes adecuados tales como 1-hidroxibenzotriazol e hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Los compuestos (10b) y (10c) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos.

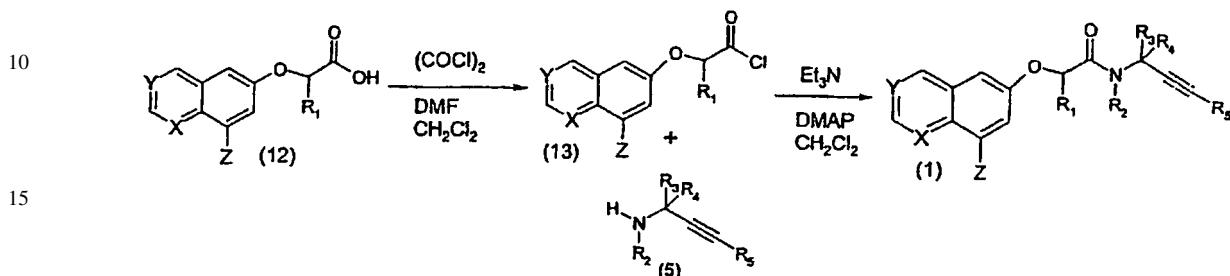
En otro método, los compuestos de la fórmula general (1) pueden prepararse haciendo reaccionar un haluro de ácido de la fórmula general (13) con una amina de la fórmula general (5) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, y un agente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

ES 2 297 274 T3

Como se muestra en el Esquema 5, una haluro de ácido de la fórmula general (13) puede prepararse clorando un compuesto de la fórmula (12) con un agente clorante adecuado, tal como cloruro de oxalilo, en un disolvente 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.

5

Esquema 5



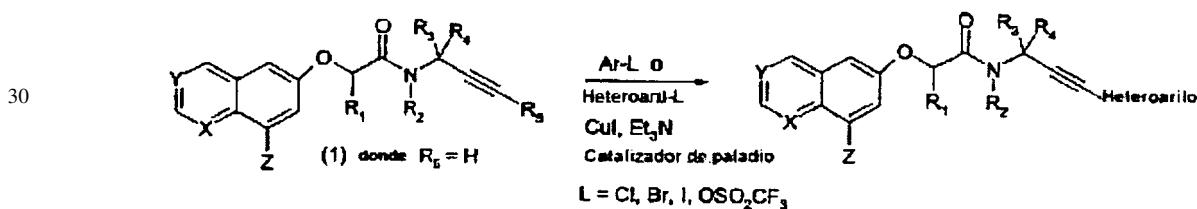
10

15

20 Como se muestra en el Esquema 6, los compuestos de la fórmula general (1), en donde R₅ es H, pueden hacerse reaccionar en condiciones de Sonogashira con, por ejemplo, cloruros, bromuros, yoduros o triflatos de fenilo o tienilo sustituidos de la fórmula general (1), en donde R₅ es un grupofenilo o tienilo opcionalmente sustituido. Un catalizador de paladio adecuado es tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

25

Esquema 6



30

35

Los compuestos de la fórmula general (1) en donde R₁ es un alcoxi de cadena lineal C₁₋₄, tal como compuestos de la fórmula general (14) en donde R₆ es como se ha definido anteriormente, pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 7. Así, los ésteres de la fórmula (15) pueden ser halogenados para dar haloésteres de la fórmula general (16) por tratamiento con un agente halogenante adecuado, tal como *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado, tal como tetracloruro de carbono, a una temperatura entre la ambiente y la de refluxo del disolvente. Los haloésteres de la fórmula general (16) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de metal alcalino M⁺OR⁶, en donde M es adecuadamente sodio o potasio en, por ejemplo, un alcohol R₆OH como disolvente, a una temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente, para dar compuestos de la fórmula general (17). Los ésteres (17) pueden ser hidrolizados a ácidos de la fórmula general (18), por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino, en un alcohol R₆OH acuoso, a una temperatura entre la ambiente y la de refluxo.

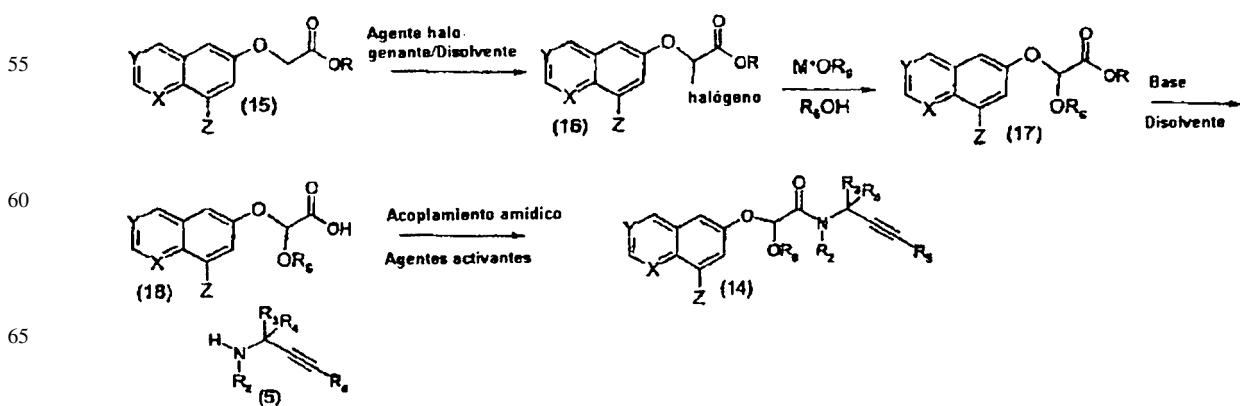
40

45

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), en donde R₆ es como se ha definido anteriormente, usando reactivos activantes adecuados, tales como 1-hidroxibenzotriazol e hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida.

50

Esquema 7



55

60

65

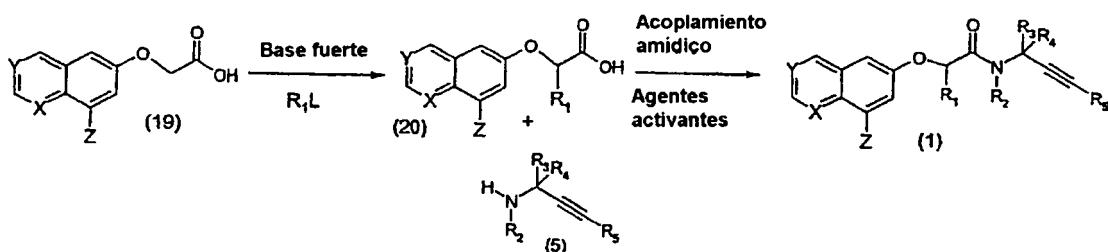
ES 2 297 274 T3

Los compuestos de la fórmula generla (1), en donde R_1 es un grupo alquilo de C_{1-4} , alquenilo C_{3-4} , alquinilo C_{3-4} o un grupo alcoxialquilo, en donde el número total de átomos de carbono es 2 ó 3, puede prepararse como se muestra en el Esquema 8. Así, el ácido acético sustituido (19) puede tratarse con al menos dos equivalentes de una base, tal como diisopropilamida de litio en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura entre -78°C y la temperatura ambiente, con un agente alquilante, tal como R_1L para dar por acidificación carboxílicos de la fórmula general (20).

10

Esquema 8

15



20

25

Como se muestra en el Esquema 9, los compuestos de la fórmula general (1), en donde R_1 es un grupo alquenilo C_{3-6} , pueden prepararse a partir de ésteres de la fórmula general (21), en donde R_7 y R_8 son como se han definido 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 la ambiente, preferiblemente a -78°C, y haciendo reaccionar luego el producto resultante con un cloruro de trialquilsililo ($(R_3)_3SiCl$), tal como cloruro de trimetilsililo o trifluorato de trialquilsililo ($(R_3)_3SiOSO_2CF_3$, y dejando calentar hasta la temperatura ambiente. Los ácidos resultantes de la fórmula general (22) obtenidos después de hidrólisis pueden condensarse con aminas de la fórmula general (5) para dar los compuestos de la fórmula general (23), usando reactivos activantes adecuados, tales como 1-hidroxibenzotriazol e hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil-carbodiimida.

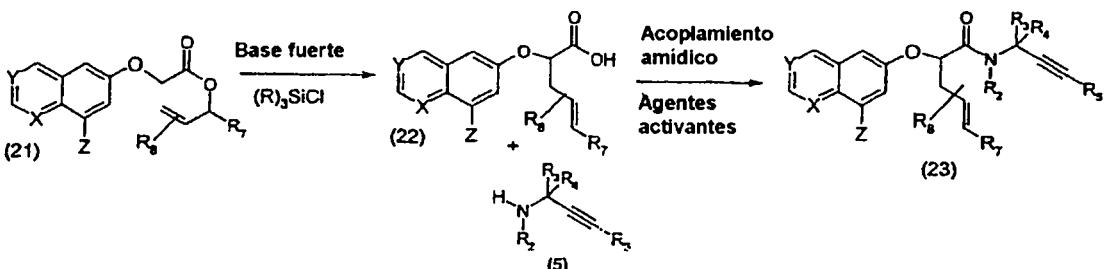
30

35

Esquema 9

40

45



50

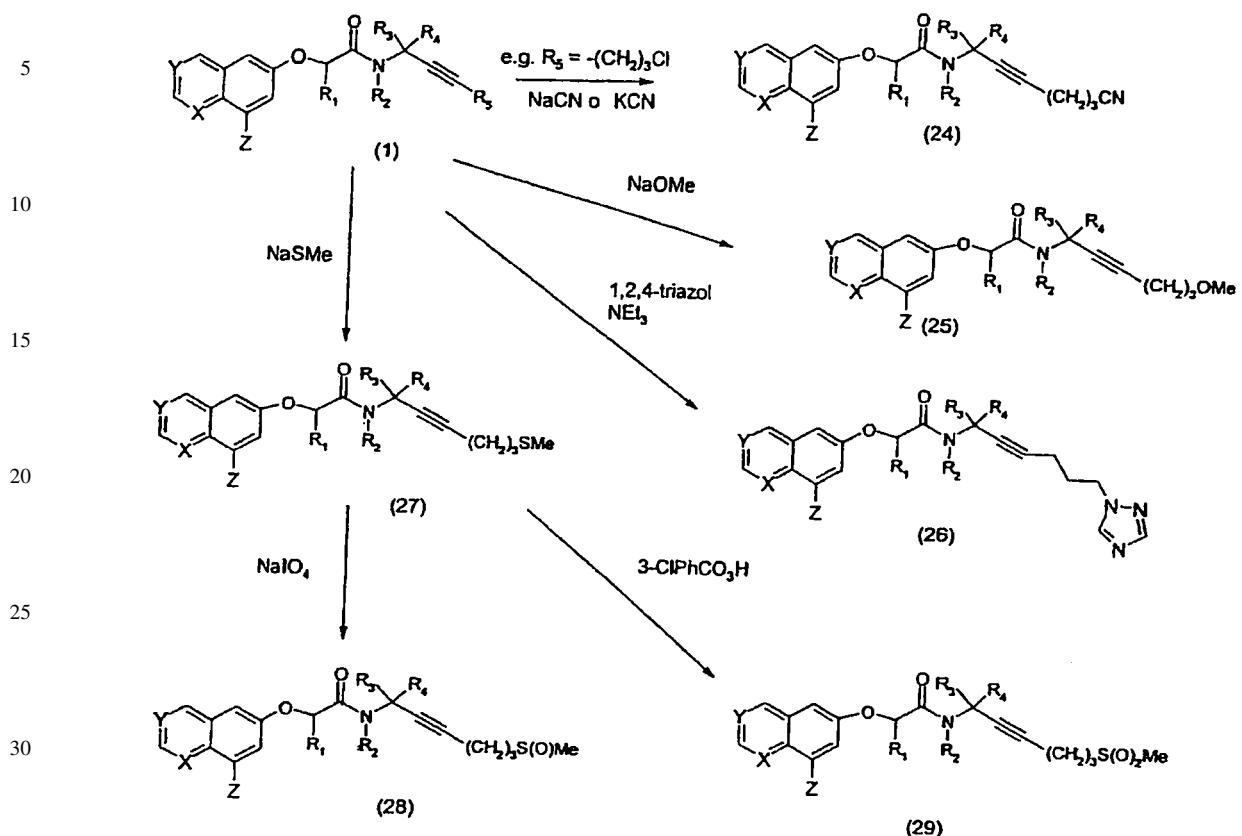
55

60

Como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de la fórmula general (1), en donde R_5 es por ejemplo 3-cloropropilo, puede hacerse reaccionar con diversos agentes nucleófilos, tales como una sal 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 trialcóxidos metálicos, por ejemplo metanitolato de sodio, para dar compuestos de la fórmula general (27). Los compuestos de la fórmula general (27) pueden ser tratados con agentes oxidantes, tales como peryodato de sodio, para dar sulfóxidos de la fórmula general (28) o con agentes oxidantes, tales como ácido 3-cloroperbenzoico, para dar las sulfonas de la fórmula general (29).

65

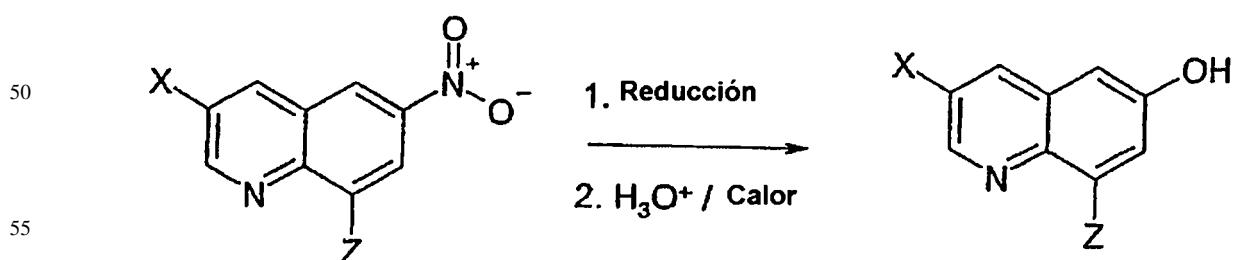
Esquema 10



Los métodos para la preparación de hidroxiquinolinas o quinolinas opcionalmente sustituidas adecuadas para la transformación en hidroxiquinolinas opcionalmente sustituidas puede encontrarse en la bibliografía, por ejemplo *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Ed. G. Jones, John Wiley. Interscience, Londres y las referencias citadas en dicho texto.

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

Esquema 11



Por ejemplo,

$\text{X} = \text{H, halo}$

$\text{Z} = \text{H, alquilo, alcoxi, etc.}$

Los métodos para la preparación de hidroxiquinazolinas opcionalmente sustituidas o quinazolinas sustituidas adecuadas para la transformación de las hidroxiquinazolinas sustituidas pueden encontrarse en la bibliografía, por ejemplo *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Ed. G. Jones, John Wiley, Interscience, Londres y las referencias citadas en dicho texto.

ES 2 297 274 T3

Otros compuestos de la invención pueden prepararse transformando los sustituyentes en los compuestos de la fórmula general (1), usando métodos conocidos, por ejemplo la alquilación de los compuestos de la fórmula general (1), en donde R₂ es H o R₅ es H.

- 5 Los compuestos de la fórmula general (1) son fungicidas activos y pueden usarse para controlar uno o más de los siguientes agentes patógenos: *Pyricularia oryzae*, (*Magnaporthe grisea*) en arroz y trigo y otros *Pyricularia spp.*, en otros hospedantes; *Puccinia triticina* (o *recondita*), *Puccinia striiformis* y otras royas en trigo. *Puccinia hordei*, *Puccinia striiformis* y otras royas en cebada, y royas en otros hospedantes (por ejemplo, césped, centeno, café, peras, manzanas, cacahuetes, remolacha azucarera, hortalizas y plantas ornamentales); *Erysiphe cichoracearum* en cucurbitáceas (por ejemplo melón); *Blumeria* (o *Erysiphe*) *graminis* (mildiú pulverulento) en cebada, trigo, arroz y césped y otros mildiús pulverulentos en otros hospedantes, tales como *Sphaerotheca macularis* en lúpulo, *Sphaerotheca fusca* (*Sphaerotheca fuliginea*) en cucurbitáceas (por ejemplo pepino), *Leveillula taurica* en tomate, berenjena y pimienta verde, *Podosphaera leucotricha* en manzanas y *Uncinula necator* en vides; *Cochliobolus spp.*, *Helminthosporium spp.*, *Drechslera spp.*, (*Pyrenophora spp.*) *Rhynchosporium spp.*, *Mycosphaerella graminícola* (*Septoria tritici*) y *Phaeosphaeria nodorum* (*Stagnospora nodorum* o *Septoria nodorum*), *Pseudocercosporella herpestrichoides* y *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo en trigo, avena y centeno), césped y otros hospedantes; *Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum* cacahuetes y otros *Cercospora spp.*, en otros hospedantes, por ejemplo remolacha azucarera, plátanos, semillas de soja y arroz; *Botrytis cinerea* (moho gris) en tomates, fresas, hortalizas, vides y otros hospedantes, y otras *Botrytis spp.*, en otros hospedantes; *Alternaria spp.*, en hortalizas (por ejemplo zanahoria, colza de semilla oleosa, manzanas, tomates, patatas y cereales (por ejemplo trigo) y otros hospedantes; *Venturia spp.*, (incluyendo *Venturia inaequalis* (*scab*)) en manzanas, peras, frutas con huesos, nogales y otros hospedantes; *Cladosporium spp.*, en una gama de hospedantes que incluyen cereales (por ejemplo trigo) y tomates; *Monilinia spp.*, en una gama de hospedantes que incluyen frutas con hueso, nogales y otros hospedantes; *Didymella spp.*, en tomates, césped, trigo, cucurbitáceas y otros hospedantes; *Phoma spp.*, colza de semilla oleosa, césped, arroz, tomates, trigo y otros hospedantes; *Aspergillus spp.*, y *Aureobasidium spp.*, en trigo, madera y otros hospedantes; *Ascochyta spp.*, en guisantes, trigo, cebada y otros hospedantes, *Stemphylium spp.*, (*Pleospora spp.*) en manzanas, guisantes, cebollas y otros hospedantes; enfermedades estivales (por ejemplo putrefacción amarga), *Glomerella cingulata*, putrefacción negra o manchas en hojas de tipo ojo de rana (*Botryosphaeria obtusa*), manchas de fruta de Brooks (*Mycosphaerella pomi*), roya de la manzana de cedro (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*), manchastizadas (*Gloeodes pomigena*), mancha de mosca (*Schizothyrium pomi*) y putrefacción blanca (*Botryosphaeria dothidea*) en manzanos y peras; *Plasmopara viticola* en vides; otros mildiús aterciopelados, tales como *Bremia lactucae* en lechuga, *Peronospora spp.*, en semilla de soja, tabaco, cebollas y otros hospedantes, *Pseudoperonospora humuli* en lúpulo y *Pseudoperonospora cubensis* en cucurbitáceas; *Pythium spp.*, (que incluye *Pythium ultimum*) en césped y otros hospedantes; *Phytophthora infestans* en patatas y tomates y otras *Phytophthora spp.*, en hortalizas, fresas, aguacate, pimienta, plantas ornamentales, tabaco, cacao y otros hospedantes; *Thanatephorus cucumeris* en arroz y césped y otras *Rhizoctonia spp.*, en diversos hospedantes, tales como trigo y cebada, cacahuetes, hortalizas, algodón y césped; el género *Sclerotinia* en césped, cacahuetes, papas, colza y otros hospedantes; *Sclerotium spp.*, encésped, cacahuetes y otros hospedantes; *Gibberella fujikuroi* en arroz; *Colletotrichum spp.*, en una gama de hospedantes que incluyen césped, café y vegetales; *Laetisaria fuciformis* encésped; *Mycosphaerella spp.*, en plátanos, cacahuetes, frutas cítricas, nueces, papaya y otros hospedantes; *Diaporthe spp.*, en frutas cítricas, soja, melón, peras, altramueses y otros hospedantes; *Elsinoe spp.*, en frutas cítricas, vides, olivos, nueces, rosas y otros hospedantes; *Verticillium spp.*, en una gama de hospedantes que incluyen lúpulos, patatas y tomates; *Pyrenopeziza spp.*, en colza y otros hospedantes; *Oncobasidium theobromae* en cacao lo que provoca streak dieback vascular; *Fusarium spp.*, *Typhula spp.*, *Microdochium niveale spp.*, *Ustilago spp.*, *Urocystis spp.*, *Tilletia spp.*, y *Claviceps purpurea* en una diversidad de hospedantes, pero particularmente trigo, cebada, césped y maíz; el género *Ramularia* en remolacha azucarera, cebada y otros hospedantes; enfermedades posteriores a la cosecha particularmente de frutas (por ejemplo *Penicillium digitatum*, *Penicillium italicum* y *Trichoderma viride* en naranjas, *Colletotrichum musae* y *Gloeosporium musarum* en plátanos y *Botrytis cinerea* en uvas); otros patógenos de las vides, principalmente *Eutypa lata*, *Guignardia bidwellii*, *Phellinus igniarus*, *Phomopsis viticola*, *Pseudopeziza tracheiphila* y *Stereum hirsutum*; otros patógenos en árboles (por ejemplo *Lophodermium seditiosum*) en madera, principalmente *Cephaloascus fragrans*, *Ceratostylis spp.*, *Ophiostoma piceae*, *Penicillium spp.*, *Trichoderma pseudokoningii*, *Trichoderma viride*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus niger*, *Leptographium lindbergii* y *Aureobasidium pullulans*; y vectores fúngicos de enfermedades virales (por ejemplo *Polymixa graminis* y el vector del virus del mosaico amarillo de la cebada (BYMV) y *Polymyxa betae* en la remolacha azucarera como el vector de *Rhizomania*).
- 55 Los compuestos de fórmula (1) muestran particularmente buena actividad contra la clase *Oomycete* de patógenos, tales como *Phytophthora infestans*, especies de *Plasmopara*, por ejemplo *Plasmopara viticola* y especies de *Pythium*, por ejemplo *Pythium ultimum*.
- 60 Un compuesto de fórmula (1) puede moverse acropetalmente, basipetalmente o localmente en un tejido vegetal o pueden ser activos contra uno o más hongos. Además, un compuesto de fórmula (1) puede ser suficientemente volátil para ser activo en fase de vapor contra uno o más hongos en la planta.

- 65 Por lo tanto la invención proporciona un método para combatir o eliminar hongos fitopatógenos, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1) o una composición que contiene un compuesto de fórmula (1) a una planta, a una semilla de una planta, al lugar de la planta o la semilla o al suelo o cualquier otro medio de crecimiento de la planta, por ejemplo una solución nutritiva.

ES 2 297 274 T3

El término “planta”, como se utiliza en la presente memoria incluye plántulas, arbustos y árboles. Además, el método fungicida de la invención incluye tratamientos protectores, curativos, sistémicos, de erradicación y antiesporulantes.

- 5 Los compuestos de fórmula (1) se utilizan preferiblemente para fines agrícolas, hortícolas o para pastos de césped en forma de una composición.

Para aplicar un compuesto de fórmula (1) a una planta, a una semilla de una planta o al lugar en donde crece la planta o la semilla o el suelo o cualquier otro medio de crecimiento, habitualmente se formula un compuesto de la fórmula (1) en una composición, que incluye, además del compuesto de fórmula (1) un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensioactivo (en lo sucesivo abreviadamente STA por la expresión inglesa *Surface Active Agent*). Los STA son productos químicos que son capaces de modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo interphas líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y conduciendo por tanto a cambios en otras propiedades (por ejemplo dispersión, emulsificación y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (formulaciones tanto sólidas como líquidas) estén constituidas, en peso, por 0,0001 a 95%, de manera más preferible 1 a 85%, por ejemplo 5 a 60% de un compuesto de fórmula (1). La composición se utiliza generalmente para el control de hongos, de tal modo que un compuesto de fórmula (1) se aplica en una proporción de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferiblemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferiblemente de 1 g a 1 kg por hectárea.

20 Cuando se utiliza en forma de un líquido para baño para semillas, un compuesto de fórmula (1) se utiliza a una proporción de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo 0,001 g o 0,05 g), de manera preferible 0,005 g a 10 g, de manera más preferible 0,005 g a 4 g por kilogramo de semilla.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto de fórmula (1) y un vehículo o diluyente adecuado para la misma.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método para combatir y eliminar hongos en un lugar, que comprende tratar el hongo o el lugar del hongo con una cantidad eficaz como fungicida de una composición que 30 comprende un compuesto de fórmula (1).

Las composiciones se pueden seleccionar de numerosos tipos de formulación que incluyen polvos pulverizables (PP), polvos solubles (PS), gránulos hidrosolubles (GH), gránulos dispersables en agua (GDA), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (CS), líquidos miscibles en aceite (LMA), líquidos para volumen ultra bajo (LVUB), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones tanto de tipo aceite-en-agua (Ac en Ag) como de agua-en-aceite (Ag en Ac), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (C en Susp.), aerosoles, formulaciones para niebla/humo, suspensiones de cápsulas (SCap) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado en cualquier caso dependerá del fin particular considerado y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula 40 (1).

Los polvos pulverizables (PP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (1) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, greda, tierra de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y de magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros vehículos 45 sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla hasta obtener un polvo fino.

Los polvos solubles (PS) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (1) con uno o más sales inorgánicas hidrosolubles (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos hidrosolubles (tal como un polisacárido) y opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o 50 más agentes dispersantes o una mezcla de tales agentes para mejorar la susceptibilidad dispersabilidad/solubilidad en agua. La mezcla después se muele hasta un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formular gránulos hidrosolubles (GH).

Los polvos humectables (PH) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (1) con uno o más diluyentes 55 o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferiblemente, uno o más agentes dispersantes y opcionalmente, uno o más agentes que mejoren la suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. La mezcla después se muele hasta obtener un polvo fino. Las composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos dispersables en agua (GDA).

60 Los gránulos (GR) se pueden formar granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (1) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos pulverizados a partir de gránulos elementales preformados absorbiendo un compuesto de fórmula (1) (o una solución de la misma, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcilla de attapulgita, tierra de Fuller, kieselguhr, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de fórmula (1) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tales como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secando si es necesario. Los agentes 65 que se utilizan comúnmente para ayudar a la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes alifáticos y aromáticos de petróleo, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como polí(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Se pueden incluir en los gránulos uno

o más aditivos adicionales (por ejemplo un agente emulsionante, un agente humectante o un agente que mejora la dispersión).

5 Los concentrados dispersables (CD) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en agua o un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o evitar la cristalización en un depósito para aspersión).

10 Los concentrados emulsionables (CE) o las emulsiones de aceite-en-agua (Ac en Ag) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en un disolvente orgánico (que opcionalmente contiene uno o más agentes humectantes, o uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para uso en los CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (tal como alcohol bencílico, alcohol furfúlico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tal como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácido graso C₈₋₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto de CE puede emulsionar de manera espontánea cuando se añadió agua para producir una o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferiblemente, uno o más agentes dispersantes y opcionalmente, uno o más agentes que mejoren la suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. La mezcla después se muele hasta obtener un polvo fino. Las composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos dispersables en agua (GDA).

20 Los gránulos (GR) se pueden formar granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (1) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos pulverizados a partir de gránulos elementales preformados absorbiendo un compuesto de fórmula (1) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómex, arcilla de attapulgita, tierra de Fuller, kieselguhr, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de fórmula (1) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material duro de núcleo (tales como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secando si es necesario. Los agentes que se utilizan comúnmente para ayudar a la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes ali-fáticos y aromáticos de petróleo, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como polí(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Se pueden incluir en los gránulos uno o más aditivos adicionales (por ejemplo un agente emulsionante, un agente humectante o un agente que mejora la dispersión).

25 Los concentrados dispersables (CD) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en agua o un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o evitar la cristalización en un depósito para aspersión).

30 Los concentrados emulsionables (CE) o las emulsiones de aceite-en-agua (Ac en Ag) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (1) en un disolvente orgánico (que opcionalmente contiene uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para uso en los CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona), alcoholes (tal como alcohol bencílico, alcohol furfúlico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tal como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácido graso C₈₋₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto de CE puede emulsionarse de manera espontánea por adición de agua para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por aspersión a través de un equipo apropiado. La preparación de un (Ac en Ag) implica la obtención de un compuesto de fórmula (1) en forma de un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, se puede fundir a una temperatura razonable, típicamente por debajo de 70°C) o en solución (disolviéndolo en un disolvente apropiado) y después emulsionar el líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más SFA, bajo alto cizallamiento, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para uso en (Ac en Ag) incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos apropiados los cuales tienen baja solubilidad en agua.

35 55 Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes, con uno o más SFA para producir espontáneamente una formulación líquida isótropa termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (1) está presente inicialmente en el agua de la mezcla o mezcla de disolventes/SFA. Los disolventes adecuados para uso en las ME incluyen los descritos anteriormente para uso en los CE o (Ac en Ag). Una ME puede ser un sistema de tipo aceite-en-agua o de agua-en-aceite (se puede determinar qué tipo de sistema está presente por mediciones de conductividad) y puede ser adecuada para el mezclamiento de plaguicidas hidrosolubles o liposolubles en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, permaneciendo como una microemulsión o formando una emulsión convencional de aceite en agua.

40 65 Los concentrados en suspensión (C en Susp.) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula (1). Los C en Susp. se pueden preparar mediante molienda en molinos de bolas o perlas del compuesto sólido de fórmula (1) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden

ES 2 297 274 T3

incluir en la composición uno o más agentes humectantes y se puede incluir un agente que mejore la suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Alternativamente, un compuesto de fórmula (1) se puede moler en seco o se puede añadir a agua, que contiene los agentes descritos anteriormente, para elaborar el producto final deseado.

5 Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (1) y un propulsor adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de fórmula (1) también se puede disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible en agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para uso en bombas de aspersión accionadas manualmente, no presurizadas.

10 Se puede mezclar un compuesto de fórmula (1) en estado seco con una mezcla de polvos para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga al compuesto.

15 Las suspensiones de cápsulas (SCap) se pueden preparar de una manera similar a la preparación de las formulaciones (Ac en Ag) pero con una etapa de polimerización adicional de tal manera que se obtenga una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en la cual cada una de las gotitas de aceite está encapsulada por una cubierta polímera y contiene un compuesto de fórmula (1) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente del mismo. La cubierta polímera se puede producir por una reacción de policondensación interfacial o por un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar liberación controlada del compuesto de fórmula (1) y se pueden utilizar para el tratamiento 20 de semillas. Un compuesto de fórmula (1) también se puede formular en una matriz polímera biodegradable para proporcionar liberación lenta y controlada del compuesto.

25 Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el funcionamiento biológico de la composición (por ejemplo mejorando la humectación, la retención o distribución sobre superficies; la resistencia a la lluvia sobre superficies tratadas; o captación o movilidad de un compuesto de fórmula (1)). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos para aspersión basados en aceites, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y aceite de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes biomejoradores (ingredientes los cuales pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (1)).

30 Un compuesto de fórmula (1) también se puede formular para uso en el tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición en polvo, que incluye un polvo para tratamiento de semillas secas (TSS), un polvo soluble en agua (PSA), o un polvo susceptible de ser dispersado en agua para tratamiento con suspensión (TS), o como una composición líquida, que incluye un concentrado fluente (CF), una solución (S) o una suspensión de cápsulas (SCap). Las preparaciones de las composiciones TSS, PSA, TS, CF y S son muy similares a las de respectivamente las 35 composiciones PP, PS, PH, C en Susp. y CD, respectivamente, descritas anteriormente. Las composiciones para tratar semillas pueden incluir un agente para ayudar a la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo un aceite mineral o una barrera formadora de película).

40 Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser los SFA de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

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

45 Los SFA aniónicos adecuados incluyen sales de metal alcalino de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de calcio, butilaftalenosulfonato y mezclas de diisopropil-sulfonatos y triisopropil-naftaleno-sulfonatos de sodio), éter-sulfatos, alcohol-éter-sulfatos (por ejemplo lauret-3-sulfato de sodio), éter-carboxilatos (por ejemplo lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres fosfatos (productos de 50 la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por ejemplo la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinamatos, parafina- u olefina-sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.

55 Los SFA adecuados del tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

Los SFA adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileno, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas con alcoholes grasos (tales como alcohol olefílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de 60 ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de tales ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres sencillos (por ejemplo ésteres de polietilenglicol y ácidos grasos); óxidos de amina (por ejemplo óxido de lauril-dimetil-amina); y lecitinas.

65 Los agentes adecuados que mejoran la suspensión incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas hinchables (tales como bentonita o attapulgita).

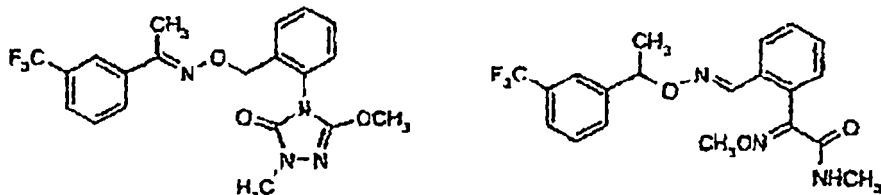
ES 2 297 274 T3

- Un compuesto de fórmula (1) se puede aplicar por cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos fungicidas. Por ejemplo, se puede aplicar formulado o sin formular, a cualquier parte de la planta, que incluye hojas, tallos, ramas o raíces, a las semillas antes de que sean plantadas o al medio en el cual las plantas crecen o se van a plantar (tal como el suelo que rodea a las semillas, el suelo de manera general, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónicos), directamente o puede ser rociado, pulverizado, aplicado por goteo; aplicado como una crema o formulación en pasta, aplicado como un vapor o aplicado a través de distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición empaquetada en una bolsa hidrosoluble) en el suelo o en un ambiente acuoso.
- Un compuesto de fórmula (1) también se puede inyectar en plantas o se puede rociar sobre la vegetación utilizando técnicas de aspersión electrodinámica u otros métodos de bajo volumen, o se puede aplicar por sistemas de irrigación terrestres o aéreos.
- Las composiciones para uso como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas) generalmente se suministran en forma de un concentrado que contiene una alta proporción del ingrediente activo, añadiéndose el concentrado al agua antes de su uso. Estos concentrados, que pueden incluir los CD, C en Susp., CE, Ac en Ag, ME, GH, PS, PH, GDA y SCap se requieren frecuentemente para resistir el almacenamiento durante períodos prolongados y, después de dicho almacenamiento, deben ser capaces de soportar adición a agua para formar preparaciones acuosas que permanecen homogéneas durante un tiempo suficiente para permitir que se apliquen por un equipo de aspersión convencional. Tales preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (1) (por ejemplo, 0,0001 a 10% en peso) dependiendo del fin para el cual se van a utilizar.
- Se puede utilizar un compuesto de fórmula (1) en mezclas con fertilizantes (por ejemplo fertilizantes que contienen nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulación adecuada incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas adecuadamente contienen hasta 25% en peso del compuesto de fórmula (1).
- Por lo tanto, la invención proporciona una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula (1).
- La composición de esta invención puede contener otros compuestos que tengan actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que tengan actividad fungicida similar o complementaria o que posean actividad para regular el crecimiento de plantas o actividad herbicida, insecticida, nematicida o acaricida.
- Incluyendo otro fungicida, la composición resultante puede tener un espectro de actividad más amplio o un nivel mayor de actividad intrínseca que el compuesto de fórmula (1) solo. Además, el otro fungicida puede tener un efecto sinérgico sobre la actividad fungicida del compuesto de fórmula (1).
- El compuesto de fórmula (1) puede ser el único ingrediente activo de la composición o se puede mezclar con uno o más ingredientes activos adicionales, tales como un plaguicida, fungicida, agente sinérgico, herbicida o un regulador del crecimiento de plantas cuando sea apropiado. Un ingrediente activo adicional puede: proporcionar una composición que tenga un espectro de actividad más amplio o una persistencia aumentada en un lugar; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo, incrementar la velocidad de efecto o superar la repelencia) del compuesto de fórmula (1); o ayudar a vencer o evitar el desarrollo de resistencia a componentes individuales. El ingrediente activo adicional particular dependerá de la utilidad propuesta de la composición.
- Ejemplos de compuestos fungicidas que se pueden incluir en la composición de la invención son: AC 382042 (*N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxy)pro-pionamida), acibenzolar-S-metilo, alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azafenidina, azoxistrobina, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb, biloxazol, bitertanol, blasticidina-S, boscalid (nombre nuevo para nicobifeno), bromuconazol, bupirimato, captafol, captano, carbendazim, hidrocloruro de carbendazim, carboxina, carpropanid, carvona, CGA 41396, CGA 41397, chinometionato, clorbenzotiazona, clorotalonilo, cloroziolato, clozilacon, compuestos que contienen cobre, tales como oxicloruro de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezclas de Bordeaux, ciamidazosulfamid, ciazofamid (IKF-916), ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, debacarb, 1,1'-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanid, diclocimét, diclomezina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, dibenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de *O,O*-di-isopropil-S-bencilo, dimefluazol, dimetconazol, dimetrimol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, dinocap, ditianon, cloruro de dodecil-dimetil-amonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, (Z)-*N*-bencil-N([metil(metil-tioetilenaminooxicarbonil)amino]tio)-β-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxyanil (AC 382042), fenpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetyl-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametapir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalil, imibencconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodionia, iprovalicarb, carbamato de isopropanil-butilo, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanirimim, mepromil, metalaxil, metalaxil M, metconazol, metiram, metiran-zinc, metominoestrobina, metrafenona, MON65500 (*N*-alil-4,5-dimetil-2-trimetil-sililtiofen-3-carboxamida), miclobutanil, NTN0301, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrothal-isopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, orisaestrobina, oxadixil, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxoconazol, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicuron, óxido de fenazina, ácidos de fósforo, ftalida, picoxiestrobina, polioxin D, poliram, probenazol, procloraz, procimi-

dona, propamocarb, hidrocloruro de propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazid, proticonazol, piraclostrobin, pirazofos, pirifenoxy, pirimetanil, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrin, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, siltiofam (MON 65500), S-imazalil, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomicina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno, tecaconazol, 5 tiabendazol, tifluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, tiadinil, timibenconazol, tolclofos-metilo, tolifluanid, triadimefon, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclam, tridemorf, trifloxiestrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, XRD-563, zineb, ziram, zoxamida y compuestos de la fórmula:

10

15



20

25 Los compuestos de fórmula (1) se puede mezclar con el suelo, turba u otro medio de enraizamiento para la protección de plantas contra enfermedades transportadas por las semillas, transportadas por el suelo o fúngicas de las hojas.

Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de tal manera que por si mismos no conducen fácilmente al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias se pueden preparar otros tipos de formulación. Por ejemplo, cuando un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, no obstante es posible dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua dispersando el ingrediente activo sólido en forma de una suspensión (utilizando una preparación análoga a la de un (C en Susp.), pero dispersando el ingrediente activo líquido en forma de una emulsión (utilizando una preparación análoga a la de una Ac en Ag. La composición resultante es una formulación de suspensión-emulsión (S-E).

35

La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos en los cuales se utilizan las siguientes abreviaturas:

ml =	mililitros
40 g =	gramos
ppm =	partes por millón
M ⁺ =	ión másico
45 s =	singulete
d =	doblete
50 s a =	singulete ancho
t =	triplete
DMSO =	dimetyl-sulfóxido
55 RMN =	resonancia magnética nuclear
HPLC =	cromatografía líquida de alta resolución
60 q =	cuartete
m =	multiplete
p.f. =	punto de fusión
65 p.e. =	punto de ebullición

ES 2 297 274 T3

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)

5

Paso 1

Preparación de 2-bromo-N-(4-metilpent-2-in-3-il)-butiramida

10

Etapa 1

Preparación de hidrocloruro de 4-amino-4-metilpent-2-ino

15

Se disolvió 3-amino-3-metilbutino (disponible comercialmente en forma de solución acuosa 90%; 16,6 g) en diclorometano (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró para proporcionar una solución que contenía 14,9 g de amina. A la solución agitada de amina bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió trietilamina seca (48,4 ml). Despues se añadió gota a gota 1,2-bis-(clorodimetilsilil)etano (38,98 g) en diclorometano (100 ml) manteniendo la temperatura de reacción a 15°C por enfriamiento. La mezcla se agitó durante 3 horas, el sólido incoloro que se formó durante la reacción se filtró de la solución y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una pasta. La pasta se extrajo en hexano y se volvió a filtrar. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida y el aceite que se obtuvo se destiló para proporcionar 1-(1,1-dimetil-2-propnil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaclopentano, 21,5 g. P.e. 41°C a una presión de 0,6 mm de Hg.

20

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

25

Etapa 2

30

El producto de la Etapa 1 (13,0 g) en tetrahidrofurano seco (140 ml) se enfrió a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno, con agitación, y se añadió, a -65 hasta -70°C durante 5 minutos una solución de n-butil-litio (23,1 ml de una solución 2,5M en hexano). Se permitió que la mezcla se calentara a -5°C y se añadió gota a gota durante 10 minutos yoduro de metilo (3,93 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 10°C cuando se produjo una reacción exotérmica. La mezcla se mantuvo a 20°C por enfriamiento durante 2 horas y después se evaporó bajo presión reducida hasta un volumen pequeño. El residuo se disolvió en hexano, se filtró para separar el material insoluble y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1-(1,1-dimetil-2-butinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaclopentano en forma de un aceite amarillo, 13,0 g.

35

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

40

Etapa 3

45

El producto de la Etapa 2 (13,0 g) se añadió lentamente a ácido clorhídrico acuoso (35 ml, 4M) a 0°C, con agitación. La emulsión que se formó se agitó durante 0,5 horas y después se llevó a pH 14 con hidróxido de sodio acuoso 4M mientras se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C por medio de enfriamiento con hielo. La mezcla acuosa se extrajo en diclorometano tres veces y los extractos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se volvió ácido por adición de 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. Se añadió hexano a la suspensión y el sólido se filtró de la solución. El sólido se lavó con éter dietílico seco y se puso bajo vacío para separar cualquier disolvente residual para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 5,0 g.

50

RMN ^1H ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 1,74 (6H, s); 1,82 (3H, s); 8,74 (3H, s ancho).

55

Etapa 4

60

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

65

El producto de la Etapa 3 (5,0 g) se disolvió en diclorometano seco (200 ml), se enfrió a 3°C con agitación y después se añadió bromuro de 2-bromobutirilo (6,25 g) seguido por la adición gota a gota de trietilamina seca (10,93 ml), manteniendo la reacción a 5°C. La suspensión que se formó durante la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/éter dietílico, 3:1 en volumen) para proporcionar el producto requerido, 5,2 g en forma de un sólido incoloro, p.f. 79-81°C.

70

RMN ^1H (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, s ancho).

ES 2 297 274 T3

Paso 2

6-hidroxiquinolina (0,46 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,10 g, dispersión al 80% 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 añadió una solución de 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-3-il)-butiramida (0,74 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico (tres veces). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con hidróxido de sodio acuoso diluido, agua (dos veces), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice:éter dietílico) para proporcionar 0,44 g del producto requerido en forma de una goma incolora.

15 RMN ^1H (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).

15

Ejemplo 2

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

Paso 1

Preparación del hidrocloruro 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino

25

Etapa 1

Se enfrió a -50°C bajo una atmósfera de nitrógeno, con agitación, 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaclopentano (22,6 g) en tetrahidrofurano seco (250 ml) y se añadió, gota a gota durante 10 minutos, 30 una solución de n-butil-litio (44 ml, solución 2,5M en hexanos). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, se permitió que se calentara hasta -20°C y después se burbujeó a través de la mezcla formaldehído gaseoso hasta que no permanecía material inicial, determinado por análisis de CGL (cromatografía gas/líquido). Tras completarse la reacción, la mezcla se trató con agua, la fase etérea se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua tres veces, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto (24,96 g) requerido en forma de un líquido amarillo claro.

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

40 Etapa 2

El producto de la Etapa 1 (24,96 g) se trató con ácido clorhídrico acuoso diluido (300 ml) 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 separar el agua residual y el sólido residual que se obtuvo se trituró 45 con hexano para proporcionar hidrocloruro de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino (13,1 g) en forma de un sólido de color crema.

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

Paso 2

Preparación de 4-amino-1-terc.butildimetsiloxi-4-metilpent-2-ino

Hidrocloruro de 4-amino-1-hidroxi-4-metilpent-2-ino (4,40 g) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida seca (100 ml) 55 y se añadió trietilamina (4,44 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió imidazol (4,93 g) seguido por cloruro de *terc.butildimetsiloxi-4-metilpent-2-ino* (5,24 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico tres veces y los extractos orgánicos se reunieron, se lavó con agua dos veces y después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto requerido (6,88 g), en forma de un líquido amarillo.

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

65

ES 2 297 274 T3

Paso 3

Preparación del ácido 2-(6-quinoliniloxi)butírico

5 Etapa 1

Preparación de 2-(6-quinoliniloxi)butirato de metilo

10 6-hidroxiquinolina (25,1 g), 2-bromobutirato de metilo (32,3 g) y carbonato de potasio anhídrico (23,0 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (100 ml) a 100°C durante 3 horas, y después se almacenó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se añadió a agua, se extrajo con acetato de etilo (tres veces) y los extractos se reunieron, se lavó con agua (cuatro veces) y después se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto requerido (39,0 g), en forma de un aceite rojo.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,10 -1,14 (3H, t); 2,04-2,12 (2H, c); 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).

Etapa 2

Preparación de ácido 2-(6-quinoliniloxi)butírico

20 El producto de la Etapa 1 (38,8 g) en una solución de hidróxido de sodio (12,6 g) en 100 ml de agua y se calentó a 90°C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (dos veces), se acidificó hasta pH 6 con ácido clorhídrico acuoso y después se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos se reunieron, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se lavó con hexano para proporcionar el producto requerido (8,1 g), en forma de un sólido amarillo-pardo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y se procesó como anteriormente para proporcionar más producto requerido (3,7 g).

30 Paso 4

35 Ácido 2-(6-quinoliniloxi)butírico (0,61 g), 4-amino-*terc*.butildimetsiloxi-4-metilpent-2-ino (0,57 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,010 g) se agitó en 10 ml de diclorometano seco y se añadió hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,53 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se almacenó durante 2 días, se diluyó con diclorometano, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (dos veces) y después con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 3:1 en volumen) para proporcionar una goma que se trituró con hexano para proporcionar el producto requerido (0,12 g) en forma de un sólido incoloro, p.f. 78-80°C.

40 RMN ^1H (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).

45 Los líquidos de lavados de hexano se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un aceite que contiene más producto requerido (0,53 g).

Ejemplo 3

50 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)

55 2-(6-Quinoliniloxi)-*N*-(1-*terc*.butildimetsiloxi-4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,58 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 3-5°C y se añadió gota a gota, durante 5 minutos, una solución de fluoruro de *N*-butilamonio (2,64 ml de solución 1M en tetrahidrofurano). Tras completarse la adición, la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 0°C, 0,75 horas a temperatura ambiente y después se almacenó durante 18 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma que se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 1:2 en volumen) para proporcionar el producto requerido (0,30 g) en forma de un vidrio incoloro.

60 RMN ^1H (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).

ES 2 297 274 T3

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)

5 Etapa 1

Preparación de hidrocloruro de 4-amino-1-metoxi-4-metilpent-2-ino

10 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,45 g, dispersión al 80% en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió gota a gota, durante 5 minutos, una solución de hidrocloruro de 4-amino-1-hidroxí-4-metilpent-2-ino (0,75 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 ml). La mezcla se agitó durante 2,75 horas a temperatura ambiente y después se añadió una solución de yoduro de metilo (0,78 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas, se almacenó durante 18
15 horas y después se vertió en agua, se extrajo con éter dietílico tres veces y los extractos orgánicos se reunieron. La fase orgánica reunida se extrajo con ácido clorhídrico diluido (tres veces) y los extractos ácidos acuosos se reunieron y se evaporó bajo presión reducida. El sólido residual se secó por evaporación bajo presión reducida con tolueno (dos veces) para proporcionar una goma amarilla (0,8 g) que contenía el producto requerido. El producto se caracteriza por su espectro de RMN.

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

Etapa 2

25 Trietilamina (0,54 ml) se añadió a una solución agitada del producto de la Etapa 1 (0,8 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml). La solución se agitó durante 5 minutos y después se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g) y hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,55 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml). 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 reunieron, se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite rojo. El aceite se fraccionó por cromatografía (sílice; acetato de etilo) para proporcionar el producto requerido (0,15 g) en forma de una goma de color amarillo clara.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,06-1,12 (3H, t); 1,62 (2H, 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).

35 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).

40 Etapa 1

Preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acetato de etilo

45 *terc.*Butóxido de potasio (3,15 g) se disolvieron en alcohol *terc.*butílico (20 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 6-hidroxiquinolina (3,0 g), la solución verde oscuro resultante se agitó durante 15 minutos y después se añadió 2-cloro-2-etoxiacetato de etilo (4,22 g, pureza del 90%) seguido por una cantidad catalítica de yoduro de potasio (0,005 g). 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 disolvente se evaporó para proporcionar un aceite pardo que se purificó por cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano (1:2 a 4:1) para proporcionar 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acetato de etilo (3,68 g) en forma de un aceite pardo claro.

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

Etapa 2

Preparación del ácido 2-(quinoliniloxi)-2-(etoxi)acético

60 2-(6-Quinoliniloxi)-2-(etoxi)acetato de etilo (3,68 g) se añadió a una solución de hidróxido de sodio (0,589 g) en agua (10 ml) y metanol (30 ml) y se agitó durante 5 minutos. La solución se evaporó bajo presión reducida, se añadió 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 reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(6-quinoliniloxi)-2-(etoxi)acético (1,47 g) en forma de un sólido de color crema.

RMN ^1H (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).

ES 2 297 274 T3

Etapa 3

Se añadió trietilamina (0,3 ml) a una solución agitada de hidrocloruro de 4-amino-4-metilpent-2-ino (0,054 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) lo que proporcionó una suspensión blanca. Se añadió ácido 2-(6-quinolinoxi)-2-(etoxi) acético (0,1 g) seguido por hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,077 g) y una cantidad catalítica de 1-hidroxibenzotriazol (0,005 g) y la suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 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 proporcionar un aceite amarillo (0,117 g). El aceite se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (gel de sílice; acetato de etilo/hexano, 1:1 en volumen) para proporcionar el producto requerido (0,096 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (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, s ancho); 7,37 (1H, dd); 7,49 (1H, d); 7,52 (1H, dd); 8,05 (1H, d); 8,08 (1H, d); 8,82 (1H, dd).

15

Ejemplo 6

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

20

Paso 1

Preparación de 2-bromo-N-(4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida

25

Etapa 1

Preparación de 2-bromo-3-metoxipropionato de metilo

30

Se enfrián a -5°C 2,3-dibromopropionato de metilo (21,9 g) y *N*-óxido de trimetilamina (0,1 g) en metanol (8 ml), con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota durante 15 minutos una mezcla, una solución metanólica de metóxido de sodio, recién preparada, a partir de sodio (2,25 g) y metanol (24 ml), que se mantuvo a una temperatura inferior a 0°C por enfriamiento. Después de la adición completa, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y después se añadió ácido acético (1 ml) seguido por éter dietílico (100 ml). La mezcla se filtró para separar las sales insolubles y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite el cual se volvió a disolver en un volumen pequeño de éter dietílico y se volvió a filtrar. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto requerido (17,4 g) en forma de un aceite amarillo claro.

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

40

Etapa 2

Preparación del ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico

45

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

50

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

Etapa 3

55

Preparación de 2-bromo-N-(4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida

60

Se disolvieron ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (0,366 g) en diclorometano seco (4 ml) que contenía *N,N*-dimetilformamida seca (0,05 ml), con agitación, y se añadió cloruro de oxalilo (0,254 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar cloruro de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (C=O , v 1780 cm^{-1}). El cloruro de ácido se disolvió en diclorometano seco (6 ml) y se añadió hidrocloruro de 4-amino-4-metilpent-2-ino (0,267 g) después la mezcla se enfrió a 3°C y se añadió gota a gota trietilamina (0,404 g), manteniendo la temperatura de reacción entre 0 y 5°C. La suspensión que se había formado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con diclorometano adicional, se lavó con ácido clorhídrico (2M) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo; 3:2 en volumen) para proporcionar el producto requerido (0,3 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (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).

ES 2 297 274 T3

Paso 2

Se agitó 6-hidroxiquinolina (0,083 g), carbonato de potasio anhidro (0,087 g) y 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida (0,150 g) en 3 ml de *N,N*-dimetilformamida seca y se calentó a 80°C durante 5 horas, después 5 se almacenó 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 después se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida hasta una goma. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; acetato de etilo:hexano, 3:2 en volumen) para proporcionar el producto requerido (0,055 g), en forma de una goma incolora.

10 RMN ^1H (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

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

20 Se disolvió 6-hidroxiquinazolina (0,060 g, preparado como se describe en *J. Chem. Soc.* (1952), 4985) y 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,101 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) que contenía carbonato de potasio anhidro (0,088 g). La mezcla se agitó y calentó a 80°C durante 5 horas y después se permitió que se enfriara a temperatura ambiente y se almacenó durante 18 horas. La suspensión parda 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 proporcionar un aceite pardo claro. El aceite se fraccionó por cromatografía (sílice; acetato de etilo/hexano, 4:1 en volumen) para proporcionar el producto del epígrafe (0,12 g) en forma de una goma parda clara.

25 RMN ^1H (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

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

35 RMN ^1H (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

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

45 RMN ^1H (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

50 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)

Paso 1

60 *Preparación de 3-bromo-6-hidroxiquinolina y 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina*

Etapa 1

65 *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 producir 3-bromo-6-nitroquinolina, 6-nitroquinolina (5,5 g) en tetracloruro de carbono (200 ml) que contenía piridina (5,0 g) se trató con bromo (15,3 g) y se calentó a refluo hasta que hubo reaccionado la totalidad de la 6-nitroquinolina. La mezcla de

ES 2 297 274 T3

reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se almacenó durante 18 horas y después se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico (2M). La mezcla se filtró y la fase orgánica se separó, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se recristalizó en ácido acético glacial para proporcionar una mezcla que contiene 3-bromo-6-nitroquinolina (4 partes) y 3,8-dibromo-6-nitroquinolina (1 parte) en forma de un sólido amarillo claro (4,06 g).

Etapa 2

Preparación de 6-amino-3-bromoquinolina y 6-amino-3,8-dibromoquinolina

El producto de la Etapa 1 (4,0 g) se suspendió en una mezcla de propan-2-ol (15 ml), agua (8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) a temperatura ambiente con agitación. A la mezcla se añadió polvo de hierro (6,0 g) en porciones lo que dio resultado una reacción exotérmica que produjo una suspensión roja oscura. La suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo en ácido clorhídrico acuoso (2M), se filtró y se lavó con éter dietílico. Se separó la fase ácida acuosa, se volvió básica con hidróxido de sodio acuoso (2M) y el precipitado espeso que se produjo se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos se reunieron, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido pardo claro. El sólido se fraccionó por cromatografía sobre sílice eluyendo primero con diclorometano para proporcionar 6-amino-3,8-dibromoquinolina (0,15 g) (MH^+ 301, 2x Br) después con hexano/acetato de etilo (1:1 en volumen) para proporcionar 6-amino-3-bromoquinolina (1,0 g), p.f. 151-2°C (MH^+ 223, 1x Br).

Etapa 3

Preparación de 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina

6-Amino-3,8-dibromoquinolina (0,15 g) se suspendió en ácido fosfórico (al 75%, 11 ml) y se calentó en un tubo de vidrio sellado a 180°C durante 72 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta la temperatura ambiente, se diluyó con hielo (50 ml) y se llevó a pH 2 con hidróxido de sodio acuoso (4M). La suspensión parda que se formó se extrajo con acetato de etilo (dos veces), se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina ($M^+ \cdot H$ 300, 2x Br) en forma de un sólido rojo oscuro que se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional, RMN 1H (d_6 DMSO) δ : 7,14 (1H, d); 7,60 (1H, d); 8,52 (1H, d); 8,71 (1H, d).

En un procedimiento similar a la Etapa 3, se convirtió 3,6-amino-3-bromo-quinolina a 3-bromo-6-hidroxiquinolina, sólido pardo, RMN 1H (d_6 DMSO) δ : 7,19 (1H, d); 7,40 (1H, dd); 7,92 (1H, d); 8,66 (1H, s); 8,79 (1H, s).

Paso 2

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

A una mezcla agitada 3-bromo-6-hidroxiquinolina (0,179 g) y carbonato de potasio anhidro (0,121 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) a 80°C se añadió 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,197 g) y la reacción se mantuvo a esta temperatura durante 15 horas. La suspensión parda producida se enfrió hasta la 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 después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma parda. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,125 g), en forma de un sólido incoloro, p.f. 109-112°C, RMN 1H ($CDCl_3$) 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 se hizo reaccionar 3,8-dibromo-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida para proporcionar 2-(3,8-dibromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida en forma de una goma incolora, RMN 1H ($CDCl_3$) 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)

Paso 1

Preparación de 3-cloro-6-hidroxiquinolina

Se agitó 3-bromo-6-hidroxiquinolina (2,75 g) y cloruro cuproso (9 g) en *N*-metilpirrolidin-2-ona seca (25 ml) y se calentó a 150°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La suspensión de color rojo oscuro se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y después se trató con amoniaco acuoso suficiente para disolver el material

ES 2 297 274 T3

sólido. La solución azul se llevó a pH 5-6 con ácido clorhídrico 2M y después se añadió 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 adicionalmente con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se reunieron, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido.

5 El sólido se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 2:1 en volumen) para proporcionar 3-cloro-6-hidroxiquinolina (0,95 g) en forma de un sólido amarillo claro. (M^+ 179, 1 x Cl). RMN 1H ($CDCl_3$) 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).

Paso 2

10 A una mezcla agitada de 3-cloro-6-hidroxiquinolina (0,130 g) y carbonato de potasio anhidro (0,110 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) a 80°C se añadió 2-bromo-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,197 g) y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 6 horas. La suspensión parda producida se enfrió a 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 después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma parda. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo 4:1 en volumen) para proporcionar 2-(3-cloro-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (0,167 g) en forma de un sólido incoloro, p.f. 105-107°C, RMN 1H ($CDCl_3$) 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

25 Este Ejemplo ilustra la preparación de 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il)-3-metilpropionamida (Compuesto Nº 12 de la Tabla 11) y 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida (Compuesto Nº 12 de la Tabla 87)

Paso 1

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

30 Se disolvió ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico (0,51 g) en diclorometano seco (10 ml) que contenía *N,N*-dimetilformamida seca (0,05 ml), con agitación, y se añadió cloruro de oxalilo (0,36 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar cloruro de ácido 2-bromo-3-metoxipropiónico ($C = O$, v 1780 cm^{-1}). El cloruro de ácido se disolvió en diclorometano seco (5 ml) y se añadió a hidrocloruro de 4-amino-1-metoxi-4-metilpent-2-ino (0,46 g) en diclorometano seco (10 ml) a 0°C con agitación. Se añadió gota a gota trietilamina (0,78 ml) mientras se mantuvo la temperatura de reacción entre 4 y 9°C. La suspensión que se formó 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 hidrogenocarbonato de sodio acuoso y después con agua dos veces.

35 40 La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para proporcionar el producto requerido (0,36 g) en forma de un aceite incoloro, RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,66 (6H, s); 3,38 (3H, s); 3,44 (3H, s); 3,82-3,90 (2H, c); 4,12 (2H, s); 4,12 (2H, s); 4,30-4,32 (1H, t); 6,62 (1H, s).

Paso 2

45 En un procedimiento similar al Ejemplo 6, Etapa 2, se hizo reaccionar 6-hidroxiquinolina con 2-bromo-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida para proporcionar 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida en forma de un aceite incoloro. 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).

Paso 3

55 En un procedimiento similar al Ejemplo 6, Etapa 2, se hizo reaccionar 3-bromo-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-3-in-4-il)-3-metoxipropionamida para proporcionar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(1-metoxi-4-metilpent-2-in-4-il)-3-metoxipropionamida en forma de una goma. 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).

60

Ejemplo 13

65 Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-óxido de 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (Compuesto Nº 2 de la Tabla 134)

Este Ejemplo ilustra la preparación de 1-óxido de 2-(6-quinoliniloxi)-*N*-4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (Compuesto Nº 2 de la Tabla 134)

3-*(6-Quinoliniloxi)-N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida (1,0 g) se enfrió a 0°C con agitación en diclorometano (25 ml) y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,21 g, 50%) en porciones y después se agitó durante 15 minutos adicionales

ES 2 297 274 T3

a 0°C seguido por 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso tres veces, agua dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma que se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido pardo claro, (0,75 g), p.f. 140-143°C, RMN ^1H (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)

Paso 1

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

3-Bromo-6-hidroxiquinolina (1,12 g) en *N*-metilpirrolidin-2-ona seca (10 ml) se trató con cianuro cuproso (0,55 g) y se agitó a 150°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno y después se almacenó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se trató con cianuro de sodio (1,5 g) en agua (5 ml) y se calentó a 75°C durante 15 minutos. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio al 10% (25 ml) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción 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 proporcionar un sólido amarillo pardo. El sólido se fraccionó por cromatografía para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido amarillo.

Paso 2

En un procedimiento similar al Ejemplo 6, Etapa 2, se hizo reaccionar 3-ciano-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-*N*-(2-metilpent-2-in-4-il)butiramida para proporcionar 2-(3-ciano-6-quinoliniloxi)-*N*-(4-metilpent-2-in-4-il)butiramida en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 116-118°C, RMN ^1H (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-quinoliniloxi)-*N*-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)butiramida (Compuesto N° 90 de la Tabla 77) y 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-*N*-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)butiramida (Compuesto N° 91 de la Tabla 77)

Paso 1

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

Etapa 1

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

Se añadió gota a gota durante 0,5 horas *n*-butil-litio (97,6 ml, 2,5M en hexanos) a una solución agitada de 1-(1,1-dimetil-2-propinil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciclopentano (55,1 g) en tetrahidrofurano seco (450 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -70°C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a -70°C, se permitió que se calentara a -15°C y después se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de 1-cloro-3-yodopropano (55,0 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) mientras se permitió que la temperatura de reacción subiera lentamente hasta 0°C. Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,25 horas y después se almacenó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Los extractos se reunieron, se lavó con agua tres veces, se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto requerido en forma de un líquido naranja, (78,5 g). RMN ^1H (CDCl_3) 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 hidrocloruro de 1-cloro-6-metilhept-4-in-6-ilamina

El producto de la Etapa 1 (78,5 g) se agitó a -5°C y se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso diluido (785 ml, 2M) mientras se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 30°C durante la adición. Al finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, se lavó con éter dietílico (dos veces), se evaporó bajo presión reducida y el residuo se separó con agua por medio de destilación azeotrópica con tolueno. El sólido que se obtuvo se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para

ES 2 297 274 T3

proporcionar el producto requerido en forma de un sólido de color crema (36,5 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,74 (6H, s); 1,97 (2H, m); 2,39 (2H, m); 3,68 (2H, t); 8,80 (3H, s ancho).

Etapa 3

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

El producto de la Etapa 2 (12,2 g) se suspendió en diclorometano seco (300 ml), se enfrió a 5°C con agitación y se añadió trietilamina seca (18,1 ml). La mezcla se agitó durante 0,25 horas y se añadió gota a gota durante 0,5 horas a 10-18°C, bromuro de 2-bromobutirilo (14,3 g) en diclorometano (25 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas adicionales y después se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y se almacenó durante 18 horas. Se añadió agua y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (tres veces), se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto requerido en forma de un aceite amarillo oscuro (17,4 g), RMN ¹H (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).

Paso 2

En un procedimiento similar al Ejemplo 6, Etapa 2, se hizo reaccionar 3-bromo-6-hidroxiquinolina con 2-bromo-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)butiramida para proporcionar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-N-(1-cloro-6-metilhept-4-in-6-il)butiramida en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (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).

Paso 3

El producto de la Etapa 2 (0,19 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida seca (4 ml) que contenía cianuro de potasio (0,056 g), con agitación, y se calentó a 100°C durante 6 horas y después se enfrió a 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 reunieron, se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma amarilla. La goma se fraccionó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo, 1:1 en volumen) para proporcionar 2-(3-bromo-6-quinoliniloxi)-N-(1-ciano-6-metilhept-4-in-6-il)butiramida (0,080 g) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (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 fórmula (1).

Los compuestos se sometieron a ensayos de discos de hojas, con los métodos que se describen a continuación. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua a 200 ppm. En el caso del ensayo de *Pythium ultimum*, se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua a 20 ppm.

Erysiphe graminis f.sp. hordei (mildiú pulverulento de la cebada): Se colocaron segmentos de hoja de cebada en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se determinó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Erysiphe graminis f. sp. tritici (mildiú pulverulento del trigo): Se colocaron segmentos de hoja de trigo en agar, sobre una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Despues de incubación apropiada se determinó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Puccinia recondita f.sp. tritici (roya parda del trigo): Se colocaron segmentos de hoja de trigo sobre agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Despues de incubación apropiada se determinó la actividad de un compuesto nueve días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

Septoria nodorum (manchas de la gluma de trigo): Se colocaron segmentos de hoja de trigo en agar, en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución de compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 y 24horas, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Despues de incubación apropiada se determinó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

ES 2 297 274 T3

5 *Pyrenophora teres* (manchas del retículo de la cebada): Se colocaron segmentos de hoja de cebada en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se determinó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

10 *Pyricularia oryzae* (tizón del arroz): Se colocaron segmentos de hoja de arroz en agar en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, se inocularon los discos de hoja con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada 10 se determinó la actividad del compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

15 *Botrytis cinerea* (moho gris): Se colocaron discos de hoja de judías en agar, en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 y 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada 15 se determinó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

20 *Phytophthora infestans* (añublo tardío de la patata en el tomate): Se colocaron discos de hoja de tomate en agar con agua, en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan e completamente, entre 12 a 24 horas, los discos de hoja se inocularon con una suspensión de esporas 20 del hongo. Después de incubación apropiada se determinó la actividad de un compuesto cuatro días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

25 *Plasmopara viticola* (mildiú aterciopelado de la vid): Se colocaron discos de hojas de vid en agar, en una placa de 24 pocillos y se rociaron con una solución del compuesto de ensayo. Después de permitir que se secan completamente, entre 12 a 24 horas, los discos de hojas se inocularon con una suspensión de esporas del hongo. Después de incubación apropiada se determinó la actividad del compuesto siete días después de la inoculación como actividad fungicida preventiva.

30 *Pythium ultimum* (*dampig off*): fragmentos miceliales del hongo, preparados de un cultivo líquido reciente, se mezclaron en caldo de patata y dextrosa. Se diluyó una solución del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, con agua, hasta 20 ppm y después se colocaron en una placa de microtitulación de 96pocillos y se añadió el caldo nutritivo que contenía esporas del hongo. La placa de ensayo se incubó a 24°C y se determinó fotométricamente, después de 48 horas, la inhibición del crecimiento.

35 Los siguientes compuestos [compuesto N° (Tabla)] proporcionan más de 60%de control de las infecciones por los hongos siguientes a 200 ppm:

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

40 *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).

45 *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).

50 *Septoria nodorum*: 10(1).

Pyrenophora teres: 2(20).

55 Los siguientes compuestos proporcionan más de 60% del control de las siguientes infecciones por los hongos a 20 ppm:

60 *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).

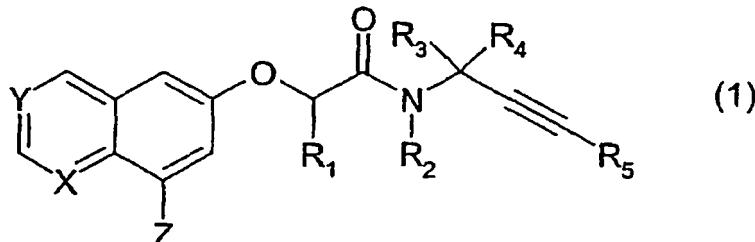
REIVINDICACIONES

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

5

10

15



en donde

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

20 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 de carbono 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, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, -OSO₂R', S(O)_nR', -COR'', -CONR''R'', -CR''=NOR', NR''R'', NR''COR', NR''CO₂R' en donde n es 0, 1 ó 2, R' es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halo y R'' y R''' son independientemente H o alquilo C₁₋₆, o en el caso de -CONR''R''' pueden estar unidos formando un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene un solo átomo de nitrógeno, átomos de carbono saturados y opcionalmente un solo átomo de oxígeno;

30 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 C₁₋₆-amino), mono- o di-alquenil C₂₋₈-amino, mono- o di-alquinil C₂₋₆-amino, formilamino, alquil C₁₋₄(formil)amino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alcoxi C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄-carbonil)amino, ciano, formilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, carboxi, alquil C₁₋₄-carboniloxi, aril-alquil C₁₋₄-carboniloxi, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo o alquil C₁₋₄-sulfoniloxi;

35

R₁ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, en los que los grupos alquilo, alquinilo y alquenilo 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 C₁₋₄-carbonilo, con un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilo o con un grupo hidroxi, o

40 R₁ es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo o alquilsulfonilalquilo en los cuales el número total de átomos de carbono es 2 ó 3, o

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

45 R₂ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-metilo o bencilogimetilo en los cuales el anillo fenilo del resto bencilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

50 R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃, con la condición de que ambos no sean H y de que cuando ambos son diferentes de H, el total combinado de átomos de carbono no exceda de 4, o

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

55 R₅ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, en los que el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, ciano, alquil C₁₋₄-carboniloxi, aminocarboniloxi, mono- o di-alquil C₁₋₄-aminocarboniloxi, -S(O)_n-alquilo C₁₋₆, en donde n es 0, 1 ó 2, triazolilo (por ejemplo 1,2,4-triazol-1-il), trialquil C₁₋₄-sililoxi, fenoxi opcionalmente sustituido, tieniloxi opcionalmente sustituido, bencilogoxi opcionalmente sustituido o tienilmethoxi opcionalmente sustituido, o

60 R₅ es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

en los que los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R₅ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de halo, hidroxi, mercapto, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄, alquiniloxi C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, halo-alquenilo C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, fenoxi, bencilogoxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^mRⁿ, -NHCOR^m, -NHCONR^mRⁿ, -CONR^mRⁿ, -SO₂R^m, OSO₂R^m, -COR^m, -CRⁿ=NR^m o -N=CR^mRⁿ, en los cuales R^m, Rⁿ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄,

ES 2 297 274 T3

halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquil C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R₅ es diferente de H.

5 3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde R es H o halo, ciano.
4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ es metilo, etilo,
10 n-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, cianometilo, acetilmethyl, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, hidroximetilo,
hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-
butoxi.

15 5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ es etilo, metoxi,
etoxi o metoximetilo.

15 6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ es H.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde tanto R₃ como R₄
son metilo.

20 8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₅ es H, metilo,
hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, *terc*.butildimetyl-siloximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-
triazol-1-il)propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metanosulfonilpropilo o 3-metanosulfonilpropilo.

25 9. Un compuesto de conformidad 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;

30 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 C₁₋₆-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, alquil C₁₋₄(alquil C₁₋₄-carbonil)amino, ciano, formilo, alquil C₁₋₄-carbo-
nilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, carboxi, alquil C₁₋₄-carboniloxi,
aril-alquil C₁₋₄-carboniloxi, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfoniloxi; alquil C₁₋₄-sulfonilo o alquil C₁₋₄-sulfoniloxi;

35 R₁ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, o alquinilo C₂₋₄, en los que 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 C₁₋₄-carbonilo, con un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilo o con un grupo hidroxi, o

40 R₁ es alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfonilalquilo o alquilsulfonilalquilo, en los cuales el número total de
átomos de carbono es 2 ó 3, o R₁ es un grupo alcoxi C₁₋₄, de cadena lineal;

R₂ es H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-metilo o bencilogoximetilo en los que el de fenilo del resto bencilo está opcional-
mente sustituida con alcoxi C₁₋₄;

45 R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃, con la condición de que ambos
no sean H y cuando ambos son diferentes de H sus átomos de carbono totales combinados no exceden de 4, o

50 R₃ y R₄ junto con el átomos de carbono al cual están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 ó 4 miembros que
opcionalmente contiene un átomo de O, S ó N y opcionalmente sustituido con halo o alquilo C₁₋₄; y

55 R₅ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆, en los que el grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido
con halo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, alquil C₁₋₄-carboniloxi, aminocarboniloxi o mono- o di-alquil C₁₋₄-
aminocarboniloxi, trialquilo C₁₋₄-siloxi, fenoxy opcionalmente sustituido, tieniloxi opcionalmente sustituido, benciloxi
opcionalmente sustituido o tienilmethoxy opcionalmente sustituido, o

R₅ es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,

en los que los anillos de fenilo y tienilo opcionalmente sustituidos de los valores de R₅ están opcionalmente
60 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de halo, hidroxi, mercapto, alquilo C₁₋₄, alqueni-
lo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₂₋₄, alquiniloxi C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquiltio
C₁₋₄, halo-alquiltio C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, hidroxi-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil
C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, fenoxy, benciloxi, benzoiloxi, ciano, isociano, tiocianato, isotiocianato, nitro, -NR^mRⁿ, -NHCOR^m,
-NHCONR^mRⁿ, -CONR^mRⁿ-SO₂R^m, -OSO₂R^m, -COR^m, -CRⁿ=NRⁿ o -N=CR^mRⁿ, en los cuales R^m, Rⁿ son indepen-
65 dientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆,
cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, estando los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₄
o alcoxi C₁₋₄.

ES 2 297 274 T3

10. Un compuesto de conformidad 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; R₁ es metilo, etilo, *n*-propilo, 2,2,2-trifluorometilo, cianometilo, acetilmetilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi; R₂ es H; R₃ y R₄ son ambos metilo; y R₅ es H, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, 1-metoxietilo, *terc*.butildimethylsiloximetilo, 3-cianopropilo, 3-metoxipropilo, 3-(1,2,4-triazol-1-il)propilo, 3-metiltiopropilo, 3-metanosulfonilpropilo o 3-metanosulfonilpropilo.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde es como se describe en la presente memoria.

10

12. Una composición fungicida que comprende una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1 ó 9 y un vehículo o diluyente adecuado para el mismo.

15

13. Un método para combatir o controlar hongos fitopatógenos, que comprende aplicar una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (1), de conformidad con la reivindicación 1, o una composición de conformidad con la reivindicación 12 a una planta, a una semilla de una planta, al lugar de una planta o la semilla, o al suelo o cualquier otro medio de crecimiento para la planta.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65