

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 449**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2020** **PCT/EP2020/070743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2021** **WO21013910**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2020** **E 20747356 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024** **EP 4003976**

54 Título: **Derivados de picolinamida útiles como fungicidas agrícolas**

30 Prioridad:

24.07.2019 GB 201910586

28.01.2020 GB 202001180

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
14.11.2024

73 Titular/es:

GLOBACHEM NV (100.0%)

Lichtenberglaan 2019

3800 Sint-Truiden, BE

72 Inventor/es:

MUIR, CALUM;

BURGIN, RYAN;

JORDAN, LINDA y

JACKSON, VICTORIA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 987 449 T3

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

Derivados de picolinamida útiles como fungicidas agrícolas

La presente invención se refiere a derivados del ácido picolínico que son útiles en el tratamiento de enfermedades fúngicas.

5 Dado el aumento global de la demanda de alimentos, existe una necesidad internacional de nuevos tratamientos para reducir las pérdidas de cultivos alimentarios debido a enfermedades, insectos y malezas. Más del 40 % de los cultivos se pierden antes de la cosecha y el 10 % después de la cosecha en todo el mundo. De hecho, las pérdidas han aumentado desde mediados de los años noventa.

10 Una nueva amenaza que contribuye a esto es la aparición de organismos resistentes a productos químicos, por ejemplo, malezas resistentes al glifosato en los EE. UU. y cepas de especies de hongos septoria resistentes a las estrobilurinas.

Investigaciones recientes también sugieren que la propagación geográfica de muchas plagas y enfermedades de los cultivos está aumentando, posiblemente como resultado del calentamiento global.

15 Se ha demostrado que determinados derivados del ácido picolínico son útiles en el tratamiento de enfermedades fúngicas en el documento PCT/GB2019/050111 (publicado como WO2019/141980). Se conocen otros compuestos fungicidas por los documentos EP1 134 214 A1 y WO01/49667 A1.

Un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar pesticidas (por ejemplo, fungicidas) que tengan actividad de forma no selectiva, es decir, actividad de espectro panorámico, o que sean activos específicamente contra organismos diana selectivos.

20 Un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar compuestos que sean menos persistentes en el medio ambiente después de su uso que los compuestos de la técnica anterior. Alternativa o adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser menos propensos a la bioacumulación una vez en la cadena alimentaria que los compuestos de la técnica anterior.

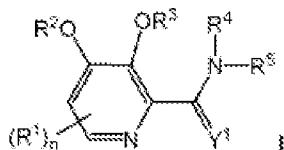
25 Otro objetivo de determinadas realizaciones de la invención es proporcionar compuestos que sean menos perjudiciales para los seres humanos que los compuestos de la técnica anterior. Alternativa o adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser menos dañinos que los compuestos de la técnica anterior para uno o más de los siguientes grupos: anfibios, peces, mamíferos (incluidos animales domesticados como perros, gatos, vacas, ovejas, cerdos, cabras, etc.), reptiles, aves e invertebrados beneficiosos (por ejemplo, abejas y otros insectos o gusanos), nemátodos beneficiosos, hongos beneficiosos y bacterias fijadoras de nitrógeno. Los compuestos de la invención pueden ser tan activos o más activos que los compuestos de la técnica anterior. Pueden tener actividad contra organismos que han desarrollado resistencia a compuestos de la técnica anterior. Sin embargo, la presente invención también puede referirse a compuestos que tienen un nivel de actividad inferior o similar al de los compuestos de la técnica anterior. Estos compuestos de menor actividad siguen siendo eficaces como fungicidas pero pueden tener otras ventajas con respecto a los compuestos existentes tales como, por ejemplo, un impacto medioambiental reducido.

Los compuestos de la invención pueden ser más selectivos que los compuestos de la técnica anterior, es decir, pueden tener una actividad mejor, similar o incluso ligeramente menor que los compuestos de la técnica anterior contra especies diana, pero tienen una actividad significativamente menor contra especies no diana (por ejemplo, los cultivos que están siendo protegidos).

40 Determinadas realizaciones de la invención proporcionan compuestos que logran uno o más de los objetivos anteriores. Los compuestos pueden ser activos por sí mismos o pueden metabolizarse o reaccionar en medios acuosos para producir un compuesto activo.

Sumario de la invención

45 En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o N-óxido agronómicamente aceptable del mismo:



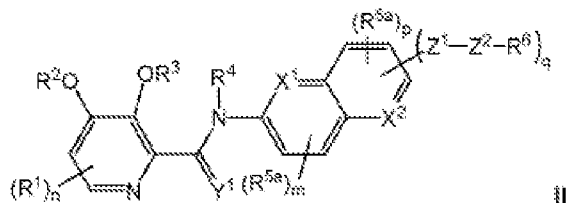
Y¹ se selecciona independientemente entre O y S;

- R¹, R^{5a} y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, nitro, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², C(O)OR¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)R¹², S(O)₂NR¹²R¹², S(O)(NR¹²)R¹², S(O)R¹², ciano, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y NR¹²R¹³;
- 5 R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴;
- R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y bencilo;
- o R³ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado independientemente entre alquileno C₁-C₂, -C(O)- y -C(S)-;
- R⁵ es quinolina sustituida con desde 1 a 5 grupos R^{5a} y/o un único grupo Z¹-Z²-R⁶;
- Z¹ está independientemente ausente o es CR⁸R⁹;
- 10 Z² está independientemente ausente o se selecciona entre C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁷, NR⁷C(O), S(O)₂NR⁷, NR⁷S(O)₂, S(O)NR⁷, NR⁷S(O), CR⁸R⁹, C(O), C(S), C=NOR¹⁰ y NR⁷;
- R⁶ se selecciona independientemente en cada aparición entre alquilo C₃-C₈ y alquileno C₀-C₃-R^{6a}; en el que R^{6a} se selecciona independientemente en cada aparición entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 miembros y cicloalquilo C₅-C₈; siendo dicho grupo heterocicloalquilo o cicloalquilo monocíclico o bicíclico;
- 15 dicho grupo heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con desde 1 a 5 grupos R¹⁵ o dicho grupo heterocicloalquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con desde 1 a 4 grupos R¹⁶;
- R¹⁶ se selecciona independientemente en cada aparición entre: =O, =S, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆; halógeno, nitro, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹²R¹², S(O)(NR¹²)R¹², S(O)R¹², ciano, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y NR¹²R¹³;
- 20 R⁷ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y bencilo;
- o cuando dos grupos R¹² están unidos al mismo átomo de nitrógeno, dichos grupos R¹², junto con dicho átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
- R⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- 25 R⁹ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, halo y OR¹⁰;
- o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;
- R¹⁰ se selecciona cada uno independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y alquileno C₁-C₃-R^{10a}; en el que R^{10a} se selecciona independientemente en cada aparición entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- 30 R¹¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;
- R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, alquilo C₁-C₆, C(O)-alquilo C₁-C₆ y S(O)₂-alquilo C₁-C₆;
- 35 o cuando un grupo R¹² y un grupo R¹³ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, dichos grupos R¹² y R¹³, junto con dicho átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;
- R¹⁴ es independientemente en cada aparición: alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo y cicloalquilo C₃-C₆;
- n es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;
- 40 m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1; y
- en la que cualquier alquilo, alquileno, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo mencionado anteriormente (incluso cuando dos grupos R¹² o un grupo R¹² y un grupo R¹³ junto con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo), alquinilo, C(O)-alquilo, S(O)₂-alquilo y bencilo están opcionalmente sustituidos, cuando sea químicamente posible, con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente en cada
- 45

aparición del grupo que consiste en: =O; =NR^a, =NOR^a, alquilo C₁-C₄, halo, nitro, ciano, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, NR^aR^b, S(O)₂R^a, S(O)R^a, S(O)(NR^a)R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a, C(O)R^a, CONR^aR^a, OR^a y SR^a;

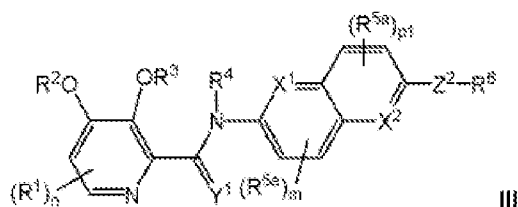
en la que R^a se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₄; y R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, C(O)-alquilo C₁-C₄ y S(O)₂-alquilo C₁-C₄.

5 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



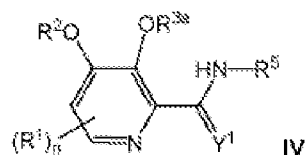
10 en la que R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, n, Z¹, Z² y R⁶ son como se describen anteriormente para la fórmula I; uno solo de X¹ y X² es nitrógeno y uno solo de X¹ y X² es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula III:



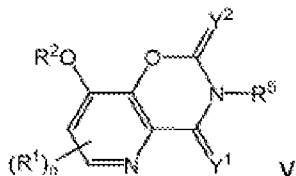
15 en la que R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, n, Z² y R⁶ son como se describen anteriormente para la fórmula I; uno solo de X¹ y X² es nitrógeno y uno solo de X¹ y X² es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y p₁ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IV:



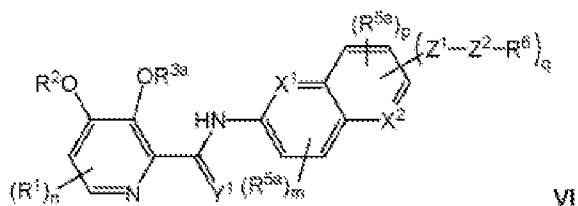
en la que R¹, R², R⁵ y n son como se describe anteriormente para la fórmula I; y R^{3a} se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula V:



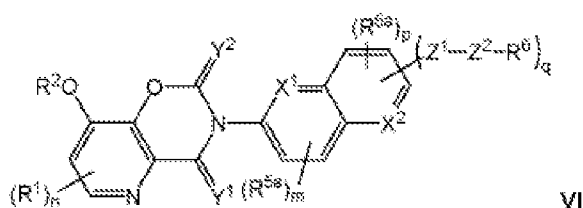
en la que R¹, R², R⁵ y n son como se describe anteriormente para la fórmula I; y Y² se selecciona independientemente entre O y S.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VI:



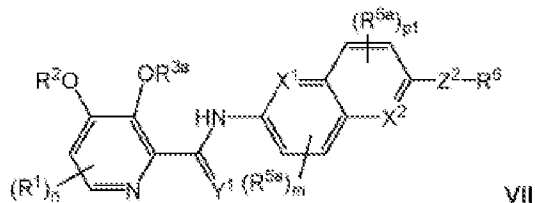
- 5 en la que R¹, R², R⁵ᵃ, n, Z¹, Z² y R⁶ son como se describen anteriormente para la fórmula I; uno solo de X¹ y X² es nitrógeno y uno solo de X¹ y X² es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1; y R³ᵃ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VI:



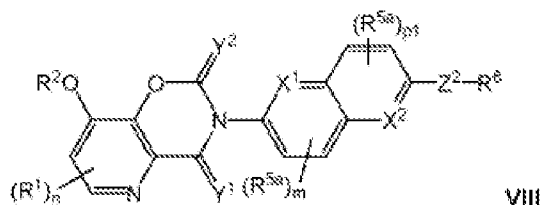
- 10 en la que R¹, R², R⁵ᵃ, n, Z¹, Z² y R⁶ son como se describen anteriormente para la fórmula I; uno solo de X¹ y X² es nitrógeno y uno solo de X¹ y X² es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1; e Y² se selecciona independientemente entre O y S.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VII:



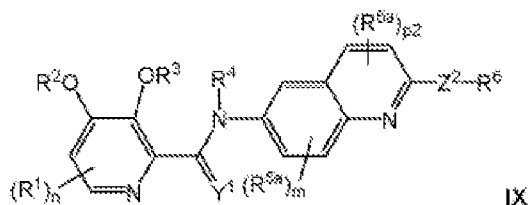
- 15 en la que R¹, R², R⁵ᵃ, n, Z² y R⁶ son como se describen anteriormente para la fórmula I; uno solo de X¹ y X² es nitrógeno y uno solo de X¹ y X² es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p¹ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y R³ᵃ se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula VIII:



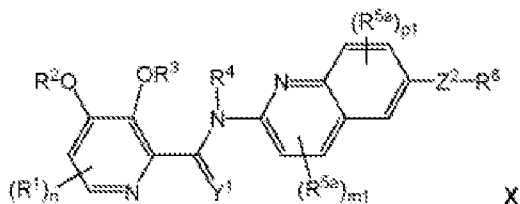
- 20 en la que R¹, R², R⁵ᵃ, n, Z² y R⁶ son como se describen anteriormente para la fórmula I; uno solo de X¹ y X² es nitrógeno y uno solo de X¹ y X² es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p¹ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; e Y² se selecciona independientemente entre O y S.

- 25 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IX:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , n , Z^2 y R^6 son como se describen anteriormente para la fórmula I; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y p_2 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

5 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula X:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , n , Z^2 y R^6 son como se describen anteriormente para la fórmula I; m_1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y p_1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

10 Las siguientes realizaciones se aplican a compuestos de cualquiera de las fórmulas (1)-(X). Estas realizaciones son independientes e intercambiables. Una cualquiera de las realizaciones puede combinarse con cualquier otra realización, cuando esté químicamente permitido. En otras palabras, cualquiera de las características descritas en las siguientes realizaciones se puede combinar (cuando sea químicamente posible) con las características descritas en una o más realizaciones diferentes. En particular, cuando un compuesto se ejemplifica o ilustra en esta memoria

15 descriptiva, dos o más de las realizaciones enumeradas a continuación, expresadas en cualquier nivel de generalidad, que abarcan ese compuesto se pueden combinar para proporcionar una realización adicional que forma parte de la presente divulgación.

Puede ser que R¹ se seleccione independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₄, halo y OR¹¹.

Puede ser que n sea 1 o 2. Preferiblemente, sin embargo, puede ser que n sea 0.

20 R² puede seleccionarse independientemente entre H, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆. R² puede seleccionarse independientemente entre alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆. R² puede ser metilo o etilo. R² puede ser metilo.

R³ puede seleccionarse independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴. R³ puede seleccionarse independientemente entre H, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴. R³ puede seleccionarse independientemente entre H y C(O)R¹⁴. R³ puede ser H.

25 R^3 puede ser $C(O)R^{14}$, por ejemplo, $C(O)Me$.

R⁴ puede seleccionarse entre cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y bencilo. R⁴ puede ser alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo. R⁴ puede ser H.

30 Puede ser que R³ y R⁴ formen juntos un grupo seleccionado independientemente entre alqueno C₁-C₂, -C(O)- y -C(S)-. Puede ser que R³ y R⁴ formen juntos un grupo -C(=Y²)-; en el que Y² se selecciona independientemente entre O y S.

Y^2 puede ser S. Y^2 puede ser O.

Puede ser que R³ y R⁴ formen juntos un alquileo C₁-C₂. Puede ser que R³ y R⁴ juntos formen un alquileo C₁, por ejemplo, CH₂ o CMe₂. Puede ser que R³ y R⁴ juntos formen un alquileo C₂, por ejemplo, CH₂CMe₂, CMe₂CH₂ o CH₂CH₂.

35 Y^1 puede ser S. Y^1 puede ser O.

Puede ser que R⁵ esté unido al resto de la molécula mediante el anillo de quinolina que comprende el átomo de nitrógeno. Puede ser que R⁵ esté unido al resto de la molécula mediante el anillo de quinolina que no comprende el átomo de nitrógeno. Puede ser que R⁵ esté unido al resto de la molécula mediante un carbono de quinolina que no esté al lado de un carbono que forme parte de ambos anillos de quinolina. Cuando esté presente, puede ser que Z¹-

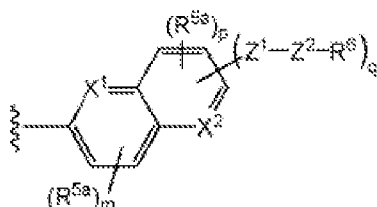
Z^2-R^6 esté unido a R^5 mediante un carbono de quinolina que no esté al lado de un átomo de carbono que forme parte de ambos anillos de quinolina.

R^5 puede tener la estructura:



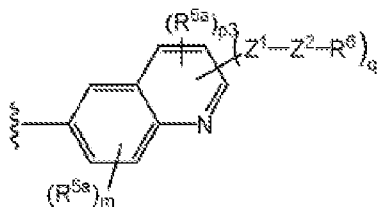
- 5 , en la que uno solo de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es nitrógeno y los otros tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1.

R^5 puede tener la estructura:



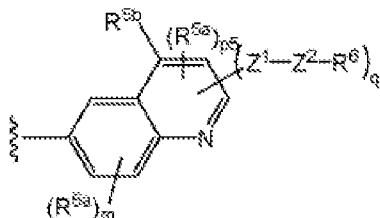
- 10 , en la que uno solo de X^1 y X^2 es nitrógeno y uno solo de X^1 y X^2 es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1.

R^5 puede tener la estructura:



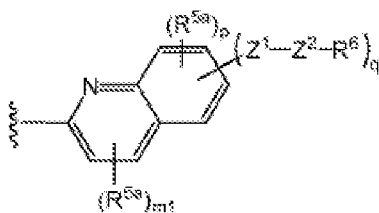
- 15 en la que m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p3 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1.

R^5 puede tener la estructura:



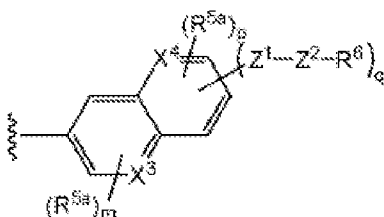
- 20 en la que m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p5 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1; y R^{5b} se selecciona entre OR^{11} y un grupo alquilo C_1-C_6 . Puede ser que R^{5b} sea alquilo C_1-C_6 .

R^5 puede tener la estructura:



en la que m_1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1.

R^5 puede tener la estructura:

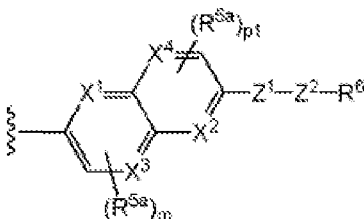


5 en la que uno solo de X^3 y X^4 es nitrógeno y uno solo de X^3 y X^4 es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1.

q puede ser 0. Sin embargo, preferiblemente q es 1.

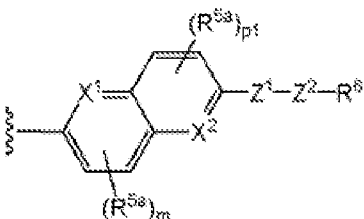
10 Cuando q es 1, el grupo $Z^1-Z^2-R^6$ está situado preferiblemente en posición para el punto de conexión de R^5 con el resto de la molécula.

R^5 puede tener la estructura:



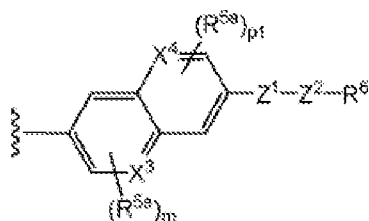
en la que uno solo de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es nitrógeno y los otros tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y p_1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

15 R^5 puede tener la estructura:



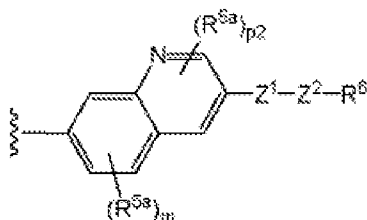
en la que uno solo de X^1 y X^2 es nitrógeno y uno solo de X^1 y X^2 es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y p_1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

R^5 puede tener la estructura:



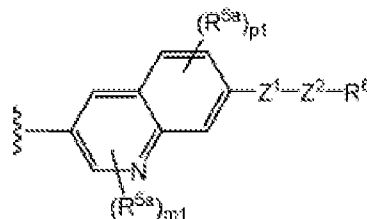
en la que uno solo de X^3 y X^4 es nitrógeno y uno solo de X^3 y X^4 es carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y $p1$ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3. X^3 puede ser N. Alternativamente, X^4 puede ser N.

R^5 puede tener la estructura:



5 en la que m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y $p2$ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

R^5 puede tener la estructura:



10 en la que $m1$ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y $p1$ es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

m puede ser 0.

$m1$ puede ser 0.

$m2$ puede ser 0.

p puede ser 0. Sin embargo, cuando q es 0, p es preferiblemente al menos 1.

$p1$ puede ser 0.

15 $p2$ puede ser 0.

$p3$ puede ser 0. Sin embargo, cuando q es 0, $p3$ es preferiblemente al menos 1.

$p4$ puede ser 0. Sin embargo, cuando q es 0, $p4$ es preferiblemente al menos 1.

$p5$ puede ser 0. Sin embargo, cuando q es 0, $p5$ es preferiblemente al menos 1.

20 Cuando está presente, R^{5a} puede seleccionarse independientemente en cada aparición entre: ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , halo y OR^{11} .

Z^1 puede ser CR^8R^9 . Preferiblemente, sin embargo, Z^1 está ausente. $Z^1-Z^2-R^6$ puede ser Z^2-R^6 .

25 Z^2 puede estar ausente o seleccionado entre $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, CR^8R^9 y NR^7 . Z^2 puede estar ausente o seleccionarse entre $C(O)O$, $OC(O)$, O , S , CR^8R^9 y NR^7 . Z^2 puede seleccionarse entre CR^8R^9 , S , NR^7 y O . Z^2 puede estar ausente o seleccionarse entre NR^7 , S y O . Z^2 puede seleccionarse entre NR^7 , S y O . Z^2 puede seleccionarse entre O y S . Z^2 puede ser O . Z^2 puede ser S . Z^2 puede ser NR^7 . Z^2 puede ser CR^8R^9 .

R^7 puede ser H. Sin embargo, preferiblemente R^7 es alquilo C_1-C_4 , por ejemplo, metilo.

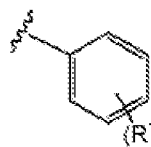
Z^2 puede estar ausente. $Z^1-Z^2-R^6$ puede ser R^6

R^6 puede ser CH_2R^{6a} . Alternativamente, R^6 puede ser R^{6a} .

$Z^1-Z^2-R^6$ puede ser $Z^1-Z^2-R^{6a}$. $Z^1-Z^2-R^{6a}$ puede ser Z^2-Z^{6a} . $Z^1-Z^2-R^6$ puede ser Z^2-Z^{6a}

R^{6a} puede ser fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo no sustituido. R^6 puede ser fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo no sustituido.

R^{6a} puede tener la estructura:

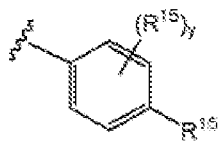


5 en la que x es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5.

x puede ser al menos 1. x puede ser 1, 2 o 3. x puede ser 1 o 2. x puede ser 1. x puede ser 0.

R^{15} puede, en una sola aparición, situarse para a Z^2 .

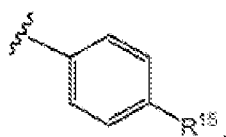
R^{6a} puede tener la estructura:



, en la que y es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4.

10 y puede ser al menos 1. y puede ser 1 o 2. y puede ser 1. y puede ser 0.

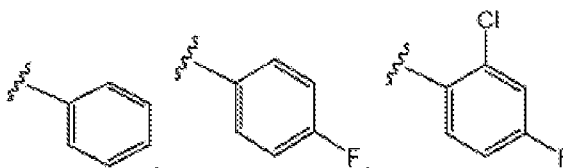
R^{6a} puede tener la estructura:



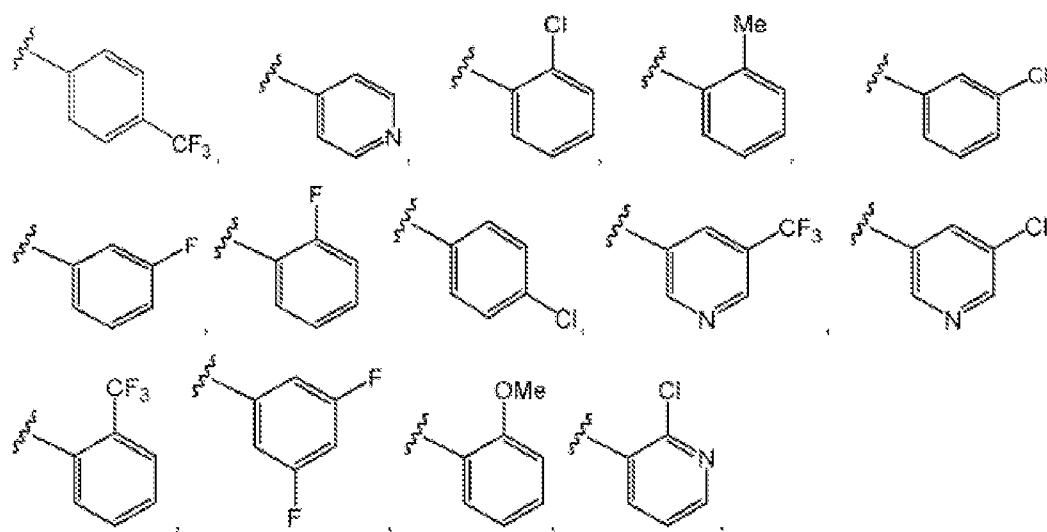
R^{15} puede seleccionarse independientemente en cada aparición entre: ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halo, $S-R^{12}$ y $O-R^{11}$. R^{15} puede seleccionarse independientemente en cada aparición entre: alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 y halo.

15

R^{6a} puede ser un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, una piridina.

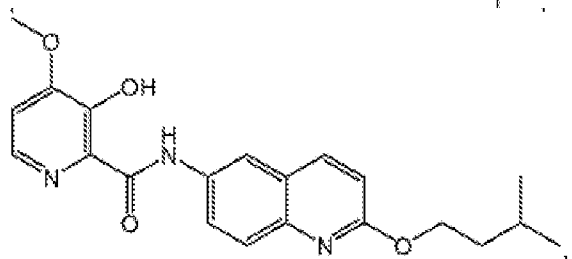
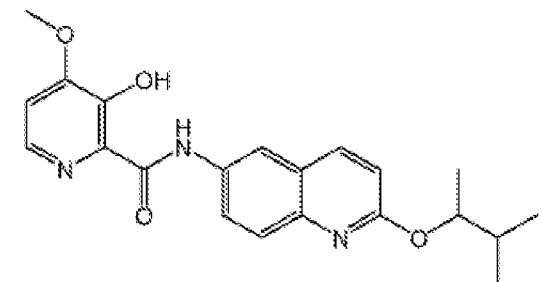
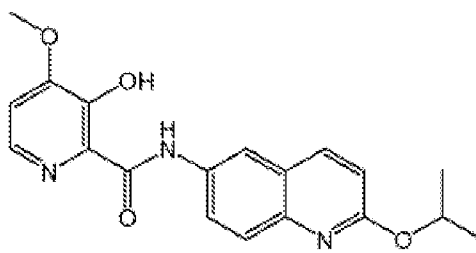
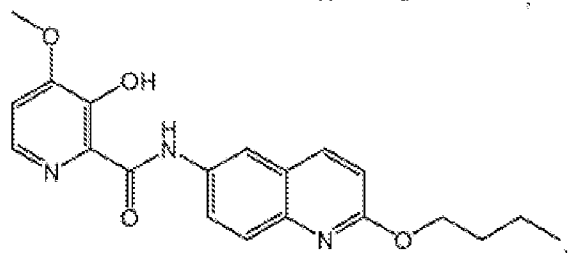
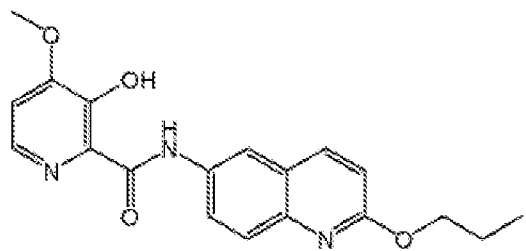
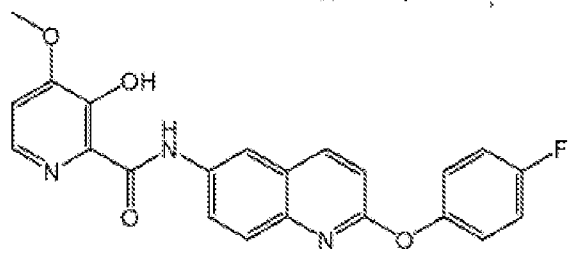
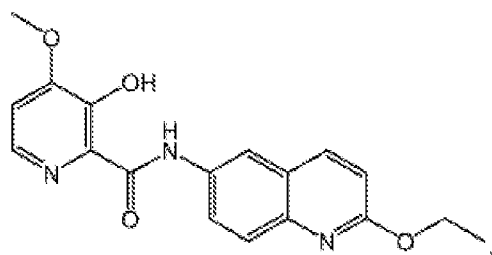


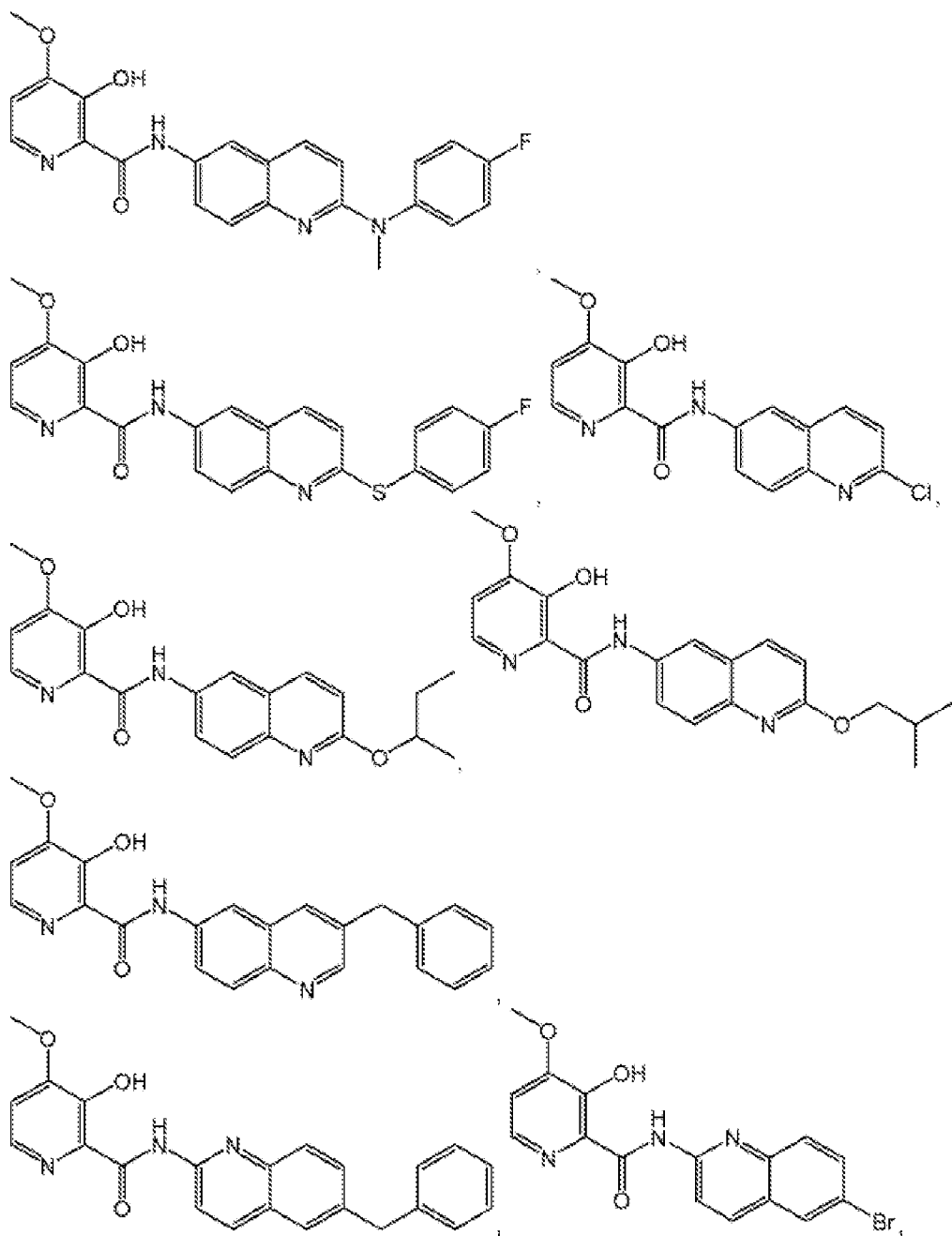
R^{6a} puede tener una estructura seleccionada entre:

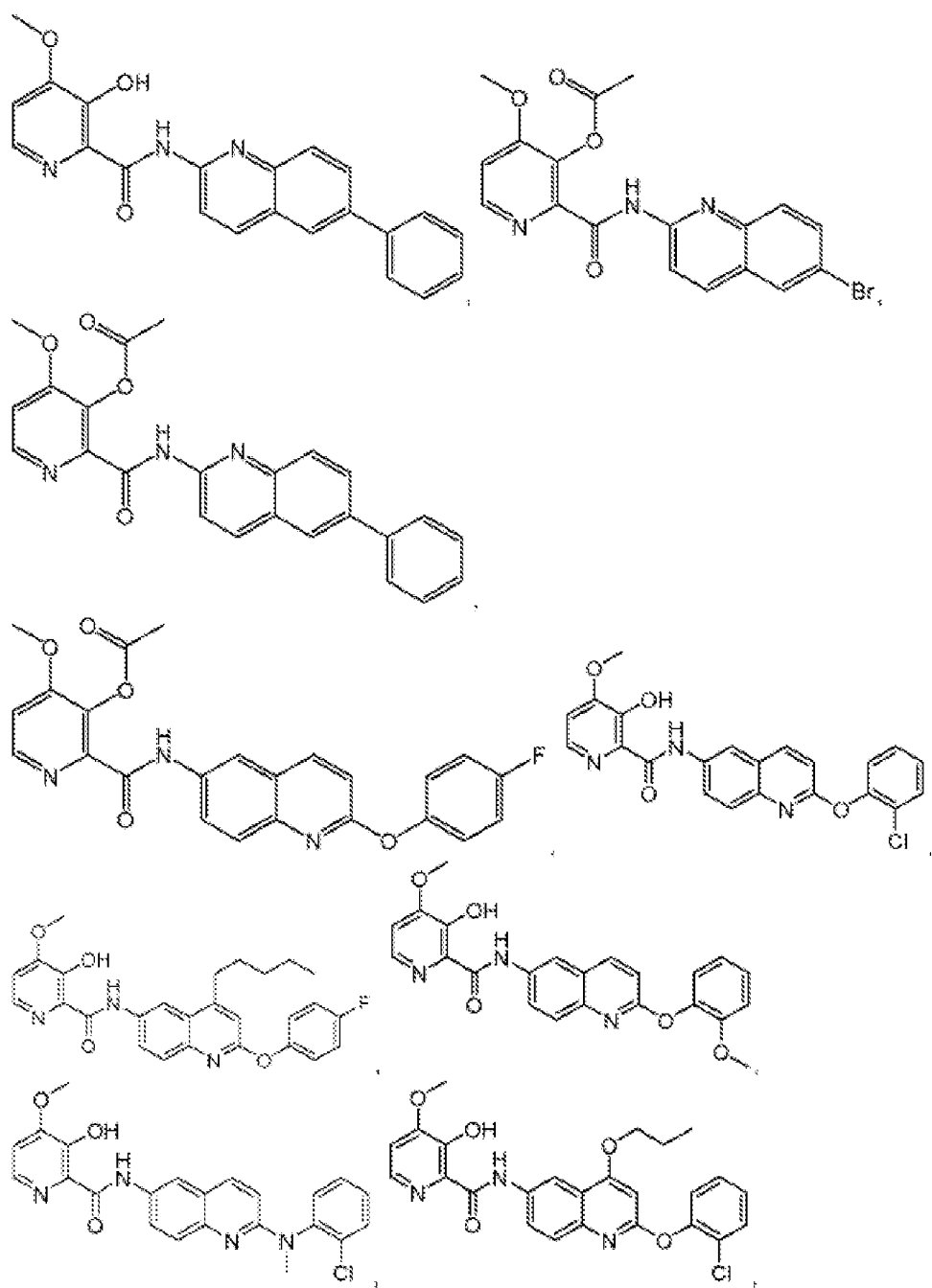


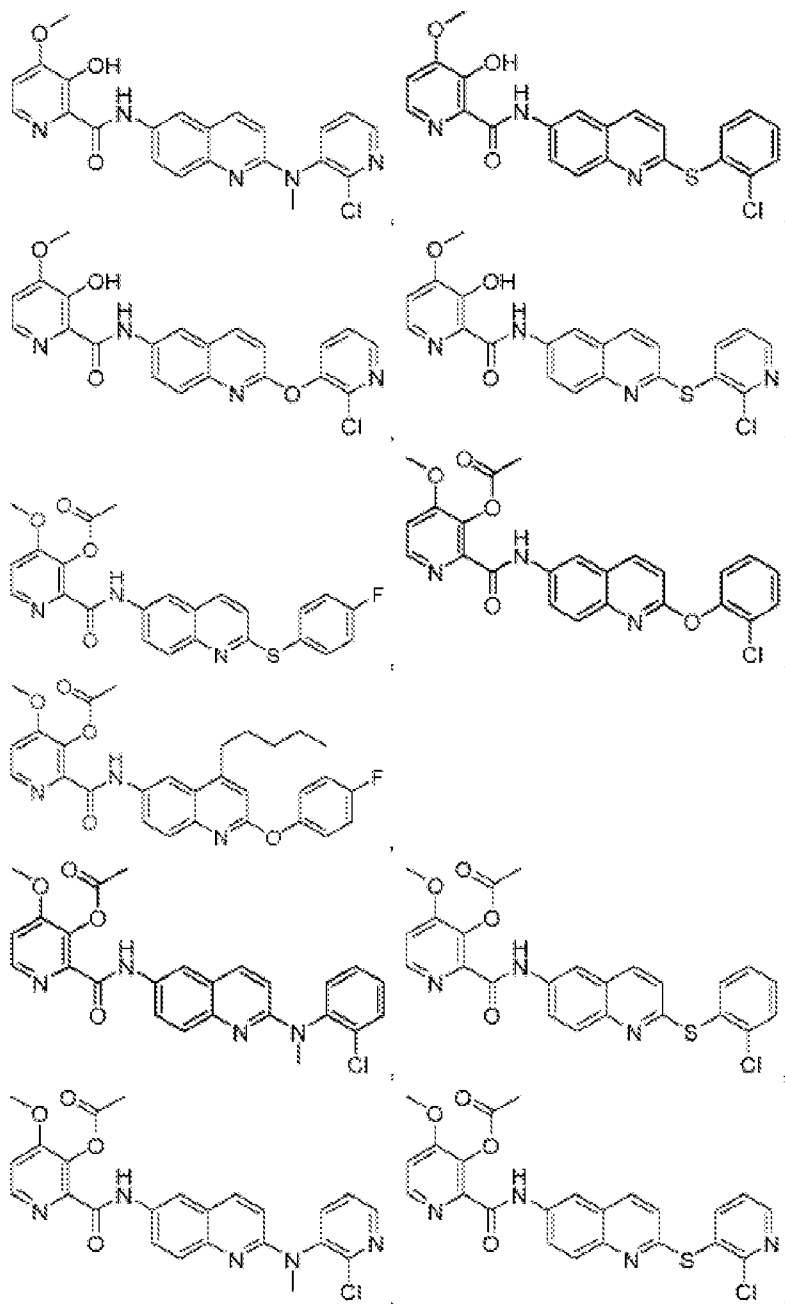
R^6 puede ser alquilo C_3-C_8 , por ejemplo, alquilo C_3-C_6 . Esto es particularmente preferido cuando Z^2 se selecciona entre O, S y NR^7 .

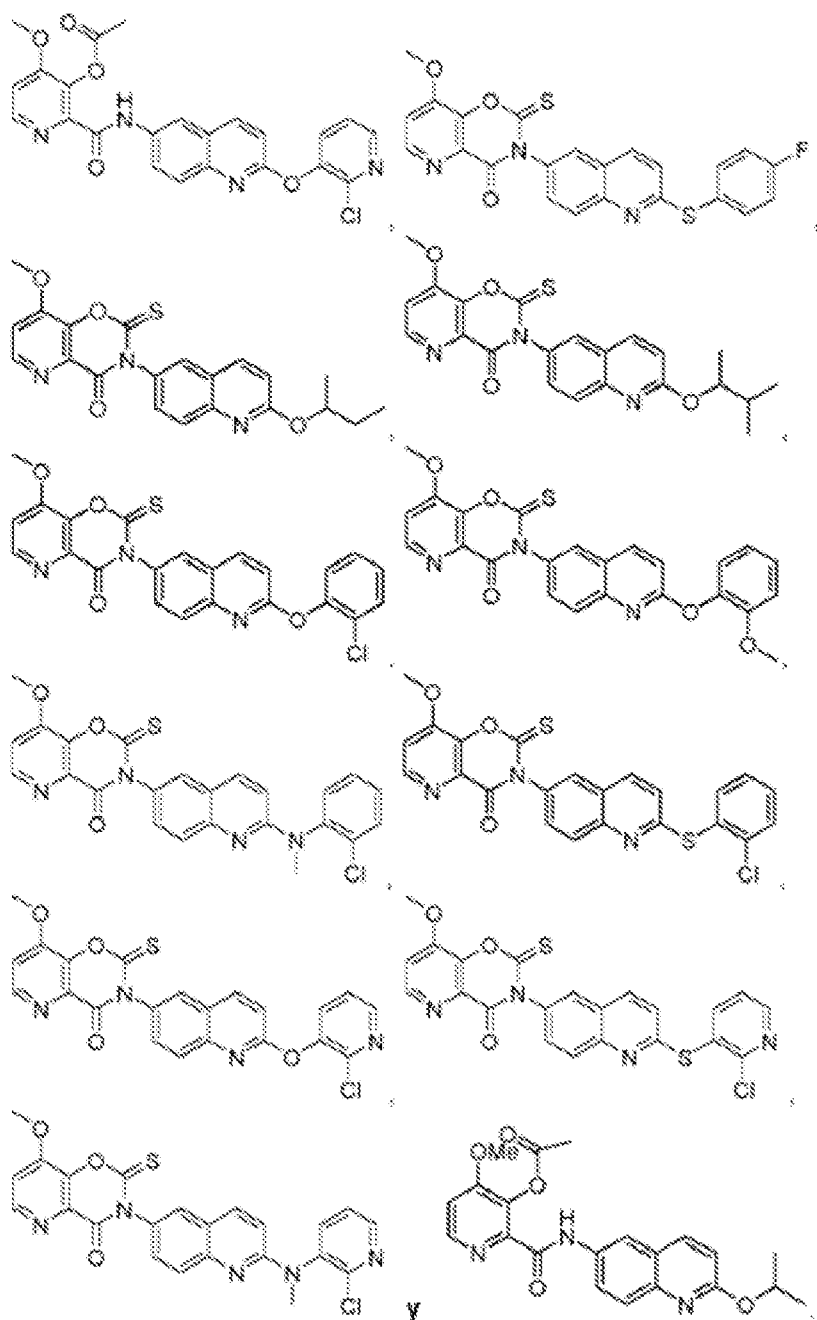
El compuesto de fórmula (I) se puede seleccionar entre:











Descripción detallada

El término C_m-C_n se refiere a un grupo con m a n átomos de carbono.

5 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, alquilo C_1-C_6 puede referirse a metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes específicos para cada grupo alquilo independientemente pueden ser flúor, OR^a o NHR^a .

10 El término "alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente saturado lineal. Los grupos alquileno pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes específicos para cada grupo alquileno independientemente pueden ser alquilo C_1-C_4 , flúor, OR^a o NHR^a .

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo sustituido con al menos un átomo de halógeno elegido independientemente en cada aparición entre: flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo de halógeno puede estar presente en cualquier posición de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6 puede referirse a clorometilo,

fluorometilo, trifluorometilo, cloroetilo, por ejemplo, 1-cloroetilo y 2-cloroetilo, tricloroetilo, por ejemplo, 1,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, fluoroetilo, por ejemplo, 1-fluoroetilo y 2-fluoroetilo, trifluoroetilo, por ejemplo, 1,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, cloropropilo, tricloropropilo, fluoropropilo, trifluoropropilo. Un grupo haloalquilo puede ser un grupo fluoroalquilo, es decir, una cadena hidrocarburo sustituida con al menos un átomo de flúor. Por tanto, un grupo haloalquilo puede tener cualquier cantidad de sustituyentes halógeno. El grupo puede contener un único sustituyente halógeno, puede tener dos o tres sustituyentes halógeno o puede estar saturado con sustituyentes halógeno.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene al menos un doble enlace. El doble enlace puede estar presente como isómero E o Z. El doble enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena hidrocarburo; por ejemplo, "alquenilo C₂-C₆" puede referirse a etenilo, propenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo y hexadienilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes específicos para cualquier átomo de carbono saturado en cada grupo alquenilo pueden ser independientemente flúor, OR^a o NHR^a.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace. El triple enlace puede estar en cualquier posición posible de la cadena de hidrocarburos. Por ejemplo, "alquinilo C₂-C₆" puede referirse a etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquinilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes específicos para cualquier átomo de carbono saturado en cada grupo alquinilo pueden ser independientemente flúor, OR^a o NHR^a.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo saturado que contiene, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₆" puede referirse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes específicos para cada grupo cicloalquilo independientemente pueden ser flúor, OR^a o NHR^a.

El término heterocicloalquilo puede referirse a un grupo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado que tiene el número indicado de átomos en el sistema de anillos y que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N en el sistema de anillos (en otras palabras, 1 o 2 de los átomos que forman el sistema de anillos se seleccionan entre O, S y N). Por parcialmente saturado se entiende que el anillo puede comprender uno o dos dobles enlaces. Esto se aplica especialmente a anillos monocíclicos con 5 a 6 miembros. El doble enlace por lo general estará entre dos átomos de carbono, pero puede estar entre un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen; piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrofurano, tetrahidropirano, dihidropirano, dioxano, azepina. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes específicos para cualquier átomo de carbono saturado en cada grupo heterocicloalquilo pueden ser independientemente flúor, OR^a o NHR^a.

Los grupos arilo pueden ser cualquier sistema de anillos carbocíclicos aromáticos (es decir, un sistema de anillos que contiene 2(2n + 1) electrones π). Los grupos arilo pueden tener de 6 a 12 átomos de carbono en el sistema de anillos. Los grupos arilo serán por lo general grupos fenilo. Los grupos arilo pueden ser grupos naftilo o grupos bifenilo.

En cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, los grupos heteroarilo pueden ser cualquier sistema de anillos aromático (es decir, un sistema de anillos que contiene 2(2n + 1) electrones π) de 5-10 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N (en otras palabras, desde 1 a 4 de los átomos que forman el sistema de anillos se seleccionan entre O, S y N). Por tanto, cualquier grupo heteroarilo puede seleccionarse independientemente entre: grupos heteroarilo de 5 miembros en los que el anillo heteroaromático está sustituido con 14 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N; y grupos heteroarilo de 6 miembros en los que el anillo heteroaromático está sustituido con 1-3 (por ejemplo, 1-2) átomos de nitrógeno; grupos heteroarilo bicíclicos de 9 miembros en los que el sistema heteroaromático está sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N; grupos heteroarilo bicíclicos de 10 miembros en los que el sistema heteroaromático está sustituido con 1-4 átomos de nitrógeno. Específicamente, los grupos heteroarilo pueden seleccionarse independientemente entre: pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, índol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisoxazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, pteridina, ftalazina, naftiridina.

Puede ser que, en cualquier grupo que sea un grupo arilo o heteroarilo, ese grupo arilo o heteroarilo no esté sustituido o esté opcionalmente sustituido, cuando sea químicamente posible, por 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente en cada aparición entre: halo, nitro, ciano, NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aC(O)R^a, NR^aCONR^aR^a, NR^aCO₂R^a, OR^a, SR^a, S(O)R^a, S(O)₂OR^a, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^aR^a, CO₂R^a C(O)R^a, CONR^aR^a, CR^bR^bNR^aR^a, CR^bR^bOR^a, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; en los que R^a y R^b son como se describen anteriormente para la fórmula I. Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la invención contiene un doble enlace tal como un grupo C=C o C=N, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede ocurrir isomería

tautomérica ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto o oxima, o el llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen una unidad estructural aromática. De ello se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería. Dentro del alcance de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluidos los compuestos que presentan más de un tipo de las formas de isomería mencionadas anteriormente, y mezclas de una o más de las mismas.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse, almacenarse y/o usarse en forma de una sal agronómicamente aceptable. Las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos aceptables tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos agronómicamente aceptables tales como ácidos acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico. Las sales adecuadas también incluyen sales de bases inorgánicas y orgánicas, por ejemplo, contraiones tales como Na, Ca, K, Li, Mg, amonio, trimetilsulfonio. Los compuestos también pueden obtenerse, almacenarse y/o utilizarse en forma de N-óxido. También se incluyen sales de adición de ácidos o sales básicas en las que el contraión es ópticamente activo; por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico; por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales cuando sea necesario incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Por tanto, los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, por lo general HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene desde 0 a 50 % en volumen de isopropanol, por lo general desde 2 % a 20 % y, para ejemplos específicos, desde 0 a 5 % en volumen de una alquilamina, por ejemplo, 0.1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de la invención contenga una unidad estructural ácida o básica, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereoisómera resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros convertirse en el correspondiente enantiómero puro por medios bien conocidos para un experto.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una de ellas un único enantiómero.

Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La actividad de los compuestos de la presente invención se puede evaluar mediante una variedad de ensayos *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Se ha demostrado que el análisis *in silico* de una variedad de compuestos predice la actividad final *in vitro* e incluso *in vivo*.

La presente invención también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente aceptables ambientalmente de fórmulas I a X y sus síntesis, en las que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número masa atómica que suele encontrarse en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprende" y "contiene" y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significan "incluido, entre otros", y no pretende (y no) excluye otras unidades estructurales, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, debe entenderse que la memoria descriptiva contempla tanto la pluralidad como la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.

Se debe entender que los rasgos, números enteros, características, compuestos, unidades estructurales químicas o grupos descritos junto con un aspecto, realización o ejemplo particular de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en el presente documento a menos que sea incompatible con el mismo.

10 Dado el caso, los compuestos de la invención se pueden utilizar como fungicidas en determinadas concentraciones o tasas de aplicación.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para controlar enfermedades fúngicas, comprendiendo el método la aplicación de una cantidad agronómicamente eficaz y sustancialmente no fitotóxica (para la planta de cultivo) de un compuesto de la invención a las semillas de las plantas, a las plantas mismas o al
15 área donde se pretende que crezcan las plantas.

El pesticida se puede aplicar como tratamiento de semillas, aplicación foliar, aplicación en tallos, aplicación por empapado o por goteo (quimigación) a la semilla, la planta o al fruto de la planta o al suelo o a un sustrato inerte (por ejemplo, sustratos inorgánicos como arena, lana de roca, lana de vidrio; minerales expandidos como perlita, vermiculita, zeolita o arcilla expandida), Pumbe, materiales o sustancias piroclásticas, sustratos orgánicos sintéticos
20 (por ejemplo, poliuretano) sustratos orgánicos (por ejemplo, turba, compost, productos de desechos de árboles como bonote, fibra de madera o astillas, corteza de árbol) o a un sustrato líquido (por ejemplo, sistemas hidropónicos flotantes, técnica de película de nutrientes, aeroponía).

En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz y no fitotóxica de un compuesto activo de la invención. La composición puede comprender además
25 uno o más fungicidas adicionales.

La expresión "cantidad eficaz y no fitotóxica" significa una cantidad de pesticida según la invención que es suficiente para controlar o destruir cualquiera de las plagas diana presentes o susceptibles de aparecer en los cultivos y que no tiene ningún efecto perjudicial significativo sobre los cultivos o incluso tiene un efecto positivo sobre el vigor y el rendimiento de las plantas en ausencia del organismo diana. La cantidad variará dependiendo de la plaga que se va
30 a controlar, el tipo de cultivo, las condiciones climáticas y los compuestos incluidos en la composición pesticida. Esta cantidad puede determinarse mediante pruebas de campo sistemáticas, que están dentro de las capacidades de un experto en la técnica.

Dependiendo de sus propiedades físicas y/o químicas particulares, los compuestos activos de la invención se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, pastas, gránulos, aerosoles,
35 microencapsulaciones en sustancias poliméricas y en materiales de recubrimiento para semillas, así como como formulaciones de nebulización fría y cálida ULV.

Los compuestos activos se pueden usar puros o en forma de una formulación, por ejemplo, soluciones listas para usar, emulsiones, suspensiones a base de agua o aceite, polvos, polvos humectables, pastas, polvos solubles,
40 polvos, gránulos solubles, gránulos para difusión, concentrados en suspoemulsión, sustancias naturales impregnadas con compuestos activos, sustancias sintéticas impregnadas con compuesto activo, fertilizantes y también microencapsulaciones en sustancias poliméricas. La aplicación se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante riego, pulverización, atomización, esparcimiento, espolvoreado, formación de espuma, esparcimiento, etc. También es posible aplicar los compuestos activos mediante el método de volumen ultrabajo o inyectar la preparación del compuesto activo o el compuesto activo en el suelo. También es posible tratar las semillas de las plantas.

45 Las formulaciones que contienen los compuestos de la invención se producen de una manera conocida, por ejemplo mezclando los compuestos con diluyentes (por ejemplo, disolventes líquidos y/o portadores sólidos), opcionalmente con el uso de surfactantes (por ejemplo, emulsionantes y/o dispersantes y/o formadores de espuma). Las formulaciones se preparan en fábricas/plantas de producción o, alternativamente, antes o durante la aplicación.

Los coadyuvantes son sustancias que son adecuadas para conferir a la propia composición y/o a preparados
50 derivados de la misma (por ejemplo: licores de pulverización, tratamientos de semillas) propiedades especiales, tales como determinadas propiedades técnicas y/o también determinadas propiedades biológicas. Los coadyuvantes típicos adecuados son: diluyentes, disolventes y portadores.

Como diluyentes adecuados están, por ejemplo, el agua, los líquidos químicos orgánicos polares y apolares, por
55 ejemplo de las clases de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, clorobencenos), los alcoholes y polioles (que, dado el caso, también pueden estar sustituidos, eterificados y/o esterificados), las cetonas (tales como acetona, ciclohexanona), los ésteres (incluyendo grasas y

aceites) y (poli)éteres, las aminas, amidas, lactamas (tales como N- alquilpirrolidonas) y lactonas, las sulfonas y los sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido).

Si el diluyente utilizado es agua, también es posible utilizar, por ejemplo, disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Básicamente, son disolventes líquidos adecuados: los compuestos aromáticos tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos; aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados tales como clorobenzenos, cloroetilenos o cloruro de metileno; hidrocarburos alifáticos tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de petróleo; alcoholes tales como butanol o glicol así como sus éteres y ésteres; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; disolventes fuertemente polares tales como la dimetilformamida y el dimetilsulfóxido.

Los portadores sólidos adecuados son: por ejemplo, sales de amonio y minerales naturales molidos tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como sílice finamente dividida, alúmina y silicatos; Los portadores sólidos adecuados para el granulado son: por ejemplo, rocas naturales trituradas y fraccionadas, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita y dolomita, así como granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, así como granulados de material orgánico, tales como papel, serrín, cáscaras de coco., mazorcas de maíz y tallos de tabaco; emulsionantes y/o formadores de espuma adecuados son: por ejemplo emulsionantes no iónicos y aniónicos, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, por ejemplo éteres de alquilarilpoliglicol, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos así como hidrolizados de proteínas; dispersantes adecuados son sustancias no iónicas y/o iónicas, por ejemplo de las clases del alcohol-POE y/o -POP éteres, ácidos y/o POP-POE-ésteres, alquilarilo y/o POP-POE-ésteres, grasas- y/o aductos de POP-POE, derivados de POE- y/o POP-poliol, POE- y/o POP-sorbitán o aductos de azúcar, sulfatos de alquilo o arilo, sulfonatos de alquilo o arilo y fosfatos de alquilo o arilo o los correspondientes aductos de PO-éter. Además, son adecuados oligopolímeros o polímeros, por ejemplo aquellos derivados de monómeros vinílicos, de ácido acrílico, de EO y/o PO solos o en combinación con, por ejemplo, (poli)alcoholes o (poli)aminas. También es posible emplear lignina y sus derivados de ácido sulfónico, celulosas modificadas y no modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos y sus aductos con formaldehído.

En las formulaciones se pueden utilizar agentes de pegajosidad tales como carboximetilcelulosa y polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o retículos, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico y acetato de polivinilo, así como fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas, y fosfolípidos sintéticos.

Aditivos adicionales pueden ser aceites minerales y vegetales. También es posible agregar colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio y azul de Prusia, y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, colorantes azoicos y colorantes de ftalocianina metálica, y oligoelementos tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc. Otros aditivos posibles son perfumes minerales o vegetales, aceites y ceras eventualmente modificados.

Las formulaciones también pueden comprender estabilizadores, por ejemplo, estabilizadores de baja temperatura, conservantes, antioxidantes, fotoprotectores u otros agentes que mejoren la estabilidad química y/o física.

Las formulaciones contienen por regla general entre un 0.01 y un 98 % en peso de principio activo, preferiblemente entre un 0.1 y un 95 % y de forma especialmente preferente entre un 0.5 y un 90 %.

Los compuestos activos de la invención también se pueden usar en mezcla con otros fungicidas conocidos, por ejemplo, para mejorar el espectro de actividad o para reducir o retardar el desarrollo de resistencia. También es posible una mezcla con otros compuestos activos conocidos tales como nematocidas, herbicidas, insecticidas, acaricidas o bactericidas, o con fertilizantes y reguladores del crecimiento, protectores o semioquímicos.

Las tasas de aplicación de ejemplo de los productos activos según la invención son: en el tratamiento de hojas: desde 0.1 a 10 000 g/ha, preferiblemente desde 10 a 1000 g/ha, de forma especialmente preferente desde 50 a 300 g/ha (cuando la aplicación se lleva a cabo incluso mediante riego o goteo se puede reducir la tasa de aplicación, especialmente cuando se utilizan sustratos inertes tales como lana de roca o perlita); en el tratamiento de semillas: desde 2 a 200 g por 100 kg de semillas, preferiblemente desde 2.5 a 150 g por 100 kg de semillas, y de manera particularmente preferida desde 2.5 a 25 g por 100 kg de semillas, de manera muy particularmente preferida desde 2.5 a 12.5 g por 100 kg de semilla; en el tratamiento del suelo: desde 0.1 a 10.000 g/ha, preferiblemente desde 1 a 5000 g/ha.

Las composiciones según la invención son adecuadas para proteger cualquier variedad vegetal que se utilice en agricultura, en invernaderos, en bosques o en horticultura y, en particular, cereales (por ejemplo, trigo, cebada, centeno, mijo y avena), maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasoles, judías, café, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y forrajera), cacahuetes, hortalizas (por ejemplo, tomates, pepinos, cebollas y lechugas), césped, árboles frutales y de frutos secos (por ejemplo, manzanas, peras), melocotones, nectarinas, albaricoques, avellanas, nueces, macadamia, pistachos), frutos rojos (por ejemplo, fresas, frambuesas, grosellas negras y rojas), vides, plátanos, cacao y plantas ornamentales.

Los compuestos activos de la invención, en combinación con una buena tolerancia de las plantas y una toxicidad favorable para los animales de sangre caliente y siendo bien tolerados por el medio ambiente, son adecuados para

proteger plantas y órganos de plantas, para aumentar el rendimiento de las cosechas, para mejorar la calidad del material cosechado y para el control de plagas, en particular enfermedades fúngicas, que se encuentran en la agricultura, la horticultura, la ganadería, los bosques, los jardines y las instalaciones de ocio, en la protección de productos y materiales almacenados y en el sector de la higiene. Preferiblemente se pueden emplear como agentes fitosanitarios.

Uso como fungicidas

Los compuestos de la invención tienen actividad como fungicidas.

Los siguientes son ejemplos ilustrativos de plagas agrícolas que pueden controlarse con compuestos fungicidas:

Enfermedades por oídio tales como: enfermedades por *Blumeria*, provocadas por ejemplo por *Blumeria graminis*; enfermedades por *Podosphaera*, provocadas por ejemplo por *Podosphaera leuotheca*; enfermedades por *Sphaerotheca*, provocadas por ejemplo por *Sphaerotheca fuliginea*; enfermedades por *Uncinula*, provocadas por ejemplo por *Uncinula necator*; enfermedades por roya tales como: enfermedades de *Gymnosporangium*, provocadas por ejemplo por *Gymnosporangium sabinae*; enfermedades por *Hemileia*, provocadas por ejemplo por *Hemileia vastatrix*;

enfermedades de *Phakopsora*, provocadas por ejemplo por *Phakopsora pachyrhizi* o *Phakopsora meibomia*; enfermedades por *Puccinia*, provocadas por ejemplo por *Puccinia recondita*; enfermedades por *Uromyces*, provocadas por ejemplo por *Uromyces appendiculatus*; Enfermedades de oomicetos tales como: enfermedades por *Albugo* provocadas por ejemplo por *Albugo Candida*;

enfermedades por *Bremia*, provocadas por ejemplo por *Bremia lactucae*; enfermedades por *Peronospora*, provocadas por ejemplo por *Peronospora pisi* o *P. brassicae*; enfermedades por *Phytophthora*, provocadas por ejemplo por *Phytophthora infestans*; enfermedades por *Plasmopara*, provocadas por ejemplo por *Plasmopara viticola*; enfermedades por *Pseudoperonospora*, provocadas por ejemplo por *Pseudoperonospora humuli* o *Pseudoperonospora cubensis*; enfermedades por *Pythium*, provocadas por ejemplo por *Pythium ultimum*; Enfermedades de la mancha foliar, tizón foliar y marchitamiento foliar tales como: Enfermedades por *Alternaria*, provocadas por ejemplo por *Alternaria solani*; enfermedades por *Cercospora*, provocadas por ejemplo por *Cercospora beticola*; enfermedades por *Cladosporium*, provocadas por ejemplo por *Cladosporium cucumerinum*; enfermedades por *Cochliobolus*, provocadas por ejemplo por *Cochliobolus sativus*; enfermedades por *Colletotrichum*, provocadas por ejemplo por *Colletotrichum lindemuthianum*; enfermedades por cicloconio, provocadas por ejemplo por *Cylconium oleaginum*; enfermedades por *Diaporthe*, provocadas por ejemplo por *Diaporthe citri*; *Drechslera*, Syn: *Helminthosporium*) o *Cochliobolus miyabeanus*; enfermedades por *Elsinoe*, provocadas por ejemplo por *Elsinoe fawcettii*; enfermedades por *Gloeosporium*, provocadas por ejemplo por *Gloeosporium laeticolor*; enfermedades por *glomerella*, provocadas por ejemplo por *Glomerella cingulata*; enfermedades por *Guignardia*, provocadas por ejemplo por *Guignardia bidwellii*; enfermedades por *Leptosphaeria*, provocadas por ejemplo por *Leptosphaeria maculans*; *Leptosphaeria nodorum*; enfermedades por *Magnaporthe*, provocadas por ejemplo por *Magnaporthe grisea*; enfermedades por *Mycosphaerella*, provocadas por ejemplo por *Mycosphaerella graminicola*; *Mycosphaerella arachidicola*; *Mycosphaerella fibensis*; enfermedades por *Phaeosphaeria*, provocadas por ejemplo por *Phaeosphaera nodorum*; enfermedades por *Pyrenophora*, provocadas por ejemplo por *Pyrenophora teres*; enfermedades por *Ramularia*, provocadas por ejemplo por *Ramularia collo-cygni*; enfermedades por *Rhynchosporium*, provocadas por ejemplo por *Rhynchosporium secalis*; enfermedades por *Septoria*, provocadas por ejemplo por *Septoria apii* o *Septoria lycopersici*; enfermedades por *Typhula*, provocadas por ejemplo por *Typhula incarnata*; Enfermedades de *Venturia*, provocadas por ejemplo por *Venturia inaequalis*;

enfermedades de raíces y tallos tales como: enfermedades por *Corticium*, provocadas por ejemplo por *Corticium graminarum*; enfermedades por *Fusarium*, provocadas por ejemplo por *Fusarium oxysporum*; enfermedades por *Gaeumannomyces*, provocadas por ejemplo por *Gaeumannomyces graminis*; enfermedades por *Rhizoctonia*, provocadas por ejemplo por *Rhizoctonia solani*; enfermedades por *Sarocladium* provocadas por ejemplo por *Sarocladium oryzae*; Enfermedades por *Sclerotium* provocadas por ejemplo, por *Sclerotium oryzae*; Enfermedades de *Tapesia*, provocadas por ejemplo por *Tapesia acuformis*; enfermedades por *Thielaviopsis*, provocadas por ejemplo por *Thielaviopsis basicola*;

Enfermedades de las mazorcas y panículas incluyendo las mazorcas de maíz, tales como: enfermedades por *Alternaria*, provocadas por ejemplo por *Alternaria spp.*; enfermedades por *Aspergillus*, provocadas por ejemplo por *Aspergillus flavus*; enfermedades por *Cladosporium*, provocadas por ejemplo por *Cladosporium spp.*; enfermedades por *Claviceps*, provocadas por ejemplo por *Claviceps purpurea*; enfermedades por *Fusarium*, provocadas por ejemplo por *Fusarium culmorum*; enfermedades por *Gibberella*, provocadas por ejemplo por *Gibberella zeae*; enfermedades por *Monographella*, provocadas por ejemplo por *Monographella nivalis*;

enfermedades del tizón y el carbón tales como: enfermedades por *Sphacelotheca*, provocadas por ejemplo por *Sphacelotheca reiliana*; enfermedades por *Tilletia*, provocadas por ejemplo por *Tilletia caries*; enfermedades por *Urocystis*, provocadas por ejemplo por *Urocystis occulta*; enfermedades por *Ustilago*, provocadas por ejemplo por *Ustilago nuda*;

- 5 enfermedades por podredumbre y por moho del fruto tales como: enfermedades por *Aspergillus*, provocadas por ejemplo por *Aspergillus flavus*; enfermedades por *Botrytis*, provocadas por ejemplo por *Botrytis cinerea*; enfermedades por *Penicillium*, provocadas por ejemplo por *Penicillium expansum*; enfermedades por *Rhizopus* provocadas por ejemplo por *Rhizopus stolonifer*; enfermedades por *Sclerotinia*, provocadas por ejemplo por *Sclerotinia sclerotiorum*;
- enfermedades por *Verticillium*, provocadas por ejemplo por *Verticillium alboatrum*;
- 10 Pudriciones, moho, marchitez, pudrición y enfermedades transmitidas por las semillas y el suelo, tales como: enfermedades por *Alternaria*, provocadas por ejemplo por *Alternaria brassicicola*; enfermedades por *Aphanomyces*, provocadas por ejemplo por *Aphanomyces euteiches*; enfermedades por *Ascochyta*, provocadas por ejemplo por *Ascochyta lentis*; enfermedades por *Aspergillus*, provocadas por ejemplo por *Aspergillus flavus*; enfermedades por *Cladosporium*, provocadas por ejemplo por *Cladosporium herbarum*; enfermedades por *Cochliobolus*, provocadas por ejemplo por *Cochliobolus sativus* (*Conidiaform*: *Drechslera*, *Bipolaris* Syn: *Helminthosporium*);
- 15 enfermedades por *Colletotrichum*, provocadas por ejemplo por *Colletotrichum coccodes*; enfermedades por *Fusarium*, provocadas por ejemplo por *Fusarium culmorum*; enfermedades por *Gibberella*, provocadas por ejemplo por *Gibberella zeae*; Enfermedades de *Macrophomina*, provocadas por ejemplo por *Macrophomina Phaseolina*; enfermedades por *Monographella*, provocadas por ejemplo por *Monographella nivalis*; enfermedades por *Penicillium*, provocadas por ejemplo por *Penicillium expansum*; enfermedades por *Phoma*, provocadas por ejemplo por *Phoma lingam*; enfermedades por *Phomopsis*, provocadas por ejemplo por *Phomopsis sojæ*; enfermedades por *Phytophthora*, provocadas por ejemplo por *Phytophthora cactorum*; enfermedades por *Pyrenophora*, provocadas por ejemplo por *Pyrenophora graminæa*; enfermedades por *Pyricularia*, provocadas por ejemplo por *Pyricularia oryzae*;
- 20 enfermedades por *Pythium*, provocadas por ejemplo por *Pythium ultimum*; enfermedades por *Rhizoctonia*, provocadas por ejemplo por *Rhizoctonia solani*; enfermedades por *Rhizopus*, provocadas por ejemplo por *Rhizopus oryzae*; enfermedades por *Sclerotium*, provocadas por ejemplo por *Sclerotium rolfsii*; enfermedades por *Septoria*, provocadas por ejemplo por *Septoria nodorum*; enfermedades por *Typhula*, provocadas por ejemplo por *Typhula incarnata*;
- 25 enfermedades por *Verticillium*, provocadas por ejemplo por *Verticillium dahliae*;
- enfermedades del cancro, la retama y la acronecrosis tales como: enfermedades por *Nectria*, provocadas por ejemplo por *Nectria galligena*;
- enfermedades del tizón tales como:
- enfermedades por *Monilinia*, provocadas por ejemplo por *Monilinia laxa*;
- 30 enfermedades de ampollas o enrollamiento de las hojas tales como: enfermedades de *Exobasidium* provocadas por ejemplo, por *Exobasidium vexans*; enfermedades por *Taphrina*, provocadas por ejemplo por *Taphrina deformans*;
- enfermedades de decadencia de las plantas leñosas tales como:
- 35 enfermedades de Esca, provocadas por ejemplo por *Phaeoconiella clamydospora*, *Phaeoconiella clamydospora*, *Phaeoacremonium aleophilum* y *Fomitiporia mediterranea*; *Eutypa dyebark*, provocada por ejemplo por *Eutypa lata*; enfermedad del olmo holandés, causada por ejemplo por *Ceratocystis ulmi*; enfermedades de *Ganoderma* provocadas por ejemplo por *Ganoderma boninense*;
- enfermedades de flores y semillas tales como: enfermedades por *Botrytis*, provocadas por ejemplo por *Botrytis cinerea*;
- 40 enfermedades de los tubérculos tales como: enfermedades por *Rhizoctonia*, provocadas por ejemplo por *Rhizoctonia solani* enfermedades por *Helminthosporium*, provocadas por ejemplo por *Helminthosporium solani*.
- Enfermedades de los tubérculos tales como:
- enfermedades por *Rhizoctonia* provocadas por ejemplo por *Rhizoctonia solani*; enfermedades por *Helminthosporium* provocadas por ejemplo por *Helminthosporium solani*;
- Enfermedades de hernias de las crucíferas tales como:
- 45 Enfermedades por *Plasmodiophora*, provocadas por ejemplo por *Plasmodiophora brassicae*.
- Los compuestos de la invención pueden ser activos contra un amplio espectro de enfermedades fúngicas de las plantas. Alternativamente, pueden ser activos específicamente contra determinadas enfermedades fúngicas específicas.
- 50 Enfermedades fúngicas particulares contra las cuales los compuestos de la invención pueden ser útiles incluyen: mancha de la hoja del trigo (*Septoria tritici*), roya parda del trigo (*Puccinia triticina*), roya lineal del trigo (*Puccinia striiformis*), sarna del manzano (*Venturia inaequalis*), mildiú polvoriento de vid (*Uncinula necator*), escaldadura de cebada (*Rhynchosporium secalis*), añublo del arroz (*Magnaporthe grisea*), roya de la soja (*Phakopsora pachyrhizi*),

mancha de la gluma del trigo (*Leptosphaeria nodorum*), mildiú polvoriento del trigo (*Blumeria graminis* f. sp. *tritici*), oídio de la cebada (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), oídio de las cucurbitáceas (*Erysiphe dehor acearum*), antracnosis de las cucurbitáceas (*Glomerella lagenarium*), mancha foliar de la remolacha (*Cercospora beticola*), tizón temprano del tomate (*Alternaria solani*) y mancha de cebada (*Cochliobolus sativus*).

- 5 Además de su actividad fungicida, los compuestos de la invención también pueden tener actividad contra otros microbios, por ejemplo, bacterias.

Los compuestos fungicidas de la invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades fúngicas de humanos y animales (por ejemplo, mamíferos). Asimismo, los compuestos bactericidas de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades bacterianas de humanos y animales. Por tanto, la invención incluye un método para tratar una enfermedad fúngica o bacteriana, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéutica de un agente antifúngico de la invención a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite. El compuesto puede formularse para administración tópica en el área infectada del cuerpo o puede formularse para administración oral o parenteral.

Síntesis

- 15 El experto apreciará que se podría aplicar la adaptación de métodos conocidos en la técnica en la fabricación de los compuestos de la presente invención.

Por ejemplo, el experto en la materia estará inmediatamente familiarizado con libros de texto estándar tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores); "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (quinta edición o ediciones posteriores); "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 o ediciones posteriores); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 o ediciones posteriores); "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley) (1983 o ediciones posteriores); "Heterocyclic Chemistry", J. Joule (edición Wiley 2010 o ediciones posteriores); ("Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie and DM Smith (Longman) (1982 o ediciones posteriores), etc., y las referencias contenidas en los mismos como guía.

El experto está familiarizado con una variedad de estrategias para sintetizar moléculas orgánicas y particularmente heterocíclicas y éstas representan conocimiento general común como se establece en libros de texto tales como Warren "Organic Synthesis: The Disconnection Approach"; Mackie and Smith "Guidebook To Organic Synthesis" and Clayden, Greeves, Warren and Wothers "Organic Chemistry".

- 30 El experto ejercerá su criterio y habilidad en cuanto a la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto objetivo determinado y empleará grupos protectores según sea necesario. Esto dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular. Claramente, el tipo de química involucrada influirá en la elección del reactivo que se usa en dichas etapas de síntesis, la necesidad y el tipo de grupos protectores que se emplean y la secuencia para realizar las etapas de protección/desprotección. Estos y otros parámetros de reacción serán evidentes para el experto haciendo referencia a libros de texto estándar y a los ejemplos proporcionados en el presente documento.

Puede ser necesario proteger y desproteger grupos funcionales sensibles durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto se puede lograr mediante métodos convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999), y referencias en este.

- 40 A lo largo de esta memoria descriptiva estas abreviaturas tienen los siguientes significados:

A lo largo de esta memoria descriptiva estas abreviaturas tienen los siguientes significados:

PyBOP - Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio

HATU - Hexafluorofosfato (1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido

DIPEA - N,N-diisopropiletilamina

DMSO - dimetilsulfóxido

- 45 ac. - acuoso

conc. - concentrado

DCM - diclorometano

DMF - N,N-dimetilformamida

h - hora

min- minuto

LCMS - cromatografía líquida con espectrometría de masas

rt - temperatura ambiente

PE - éter de petróleo

THF - tetrahidrofurano

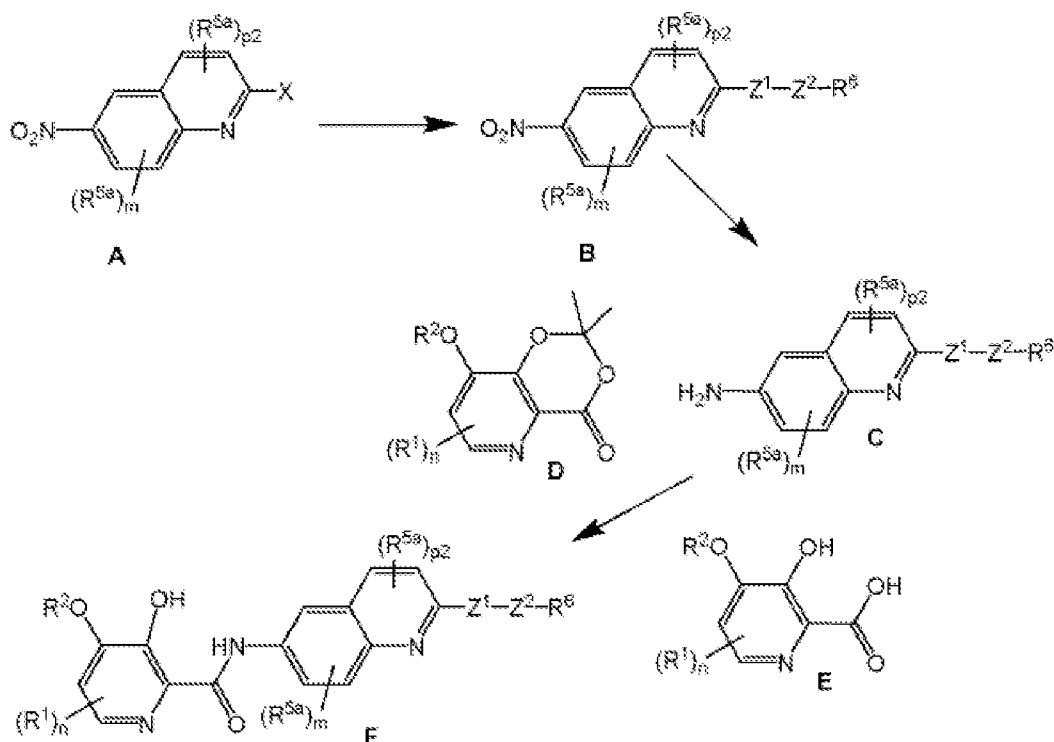
- 50 XPHos - 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Se puede acceder a determinados compuestos de la invención según o de forma análoga a los siguientes esquemas de síntesis general. Se puede acceder a determinados compuestos de la invención mediante los intermedios sintéticos descritos en los ejemplos 1 a 46 a continuación.

Esquemas de síntesis general

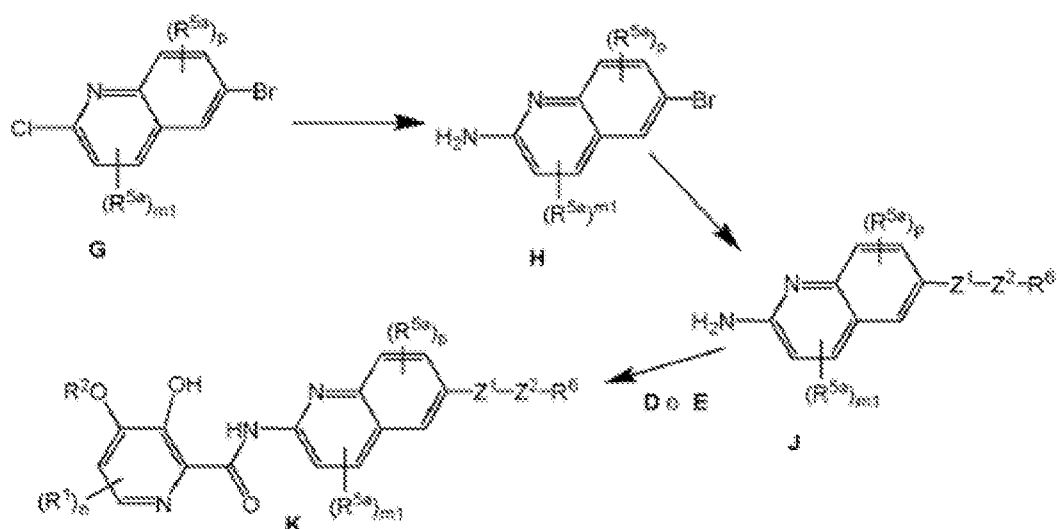
- 5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar según los esquemas A a D.

Las quinolinas de fórmula A están disponibles comercialmente. El grupo activador X en la quinolina A se puede utilizar como mango para introducir el grupo $Z^1-Z^2-R^6$ y proporcionar quinolina B. Se puede introducir $Z^1-Z^2-R^6$ mediante reacciones de acoplamiento (por ejemplo, Buchwald-Hartwig, Suzuki) con un socio de acoplamiento adecuado. (por ejemplo, un éster borónico), en cuyo caso X puede ser un halógeno, por ejemplo, bromuro o un éster borónico. Alternativamente, $Z^1-Z^2-R^6$ se puede introducir utilizando una reacción de eliminación por adición, en cuyo caso X puede ser un grupo saliente, tal como un halógeno, por ejemplo cloro, o un sulfonato, por ejemplo, metilsulfonato. Las reacciones de adición/eliminación son particularmente apropiadas cuando $Z^1-Z^2-R^6$ es Z^2R^6 y Z^2 es O, S o NR^7 . En estas reacciones, la quinolina A por lo general se trata con R^6-Z^2-H en presencia de una base (por ejemplo, NaH o Na_2CO_3). La reducción del grupo nitro, por ejemplo, utilizando Fe y NH_4Cl utilizando Pd/C y H_2 , luego proporciona la amina C. Cuando R^4 no es H, se puede introducir R^4 en esta etapa, por ejemplo, utilizando un haluro de alquilo. La formación de amida con el derivado de ácido picolínico D (por ejemplo, utilizando LiHMDS) o E (por ejemplo, utilizando HATU) forma compuestos de fórmula F, un subconjunto de compuestos de la invención.



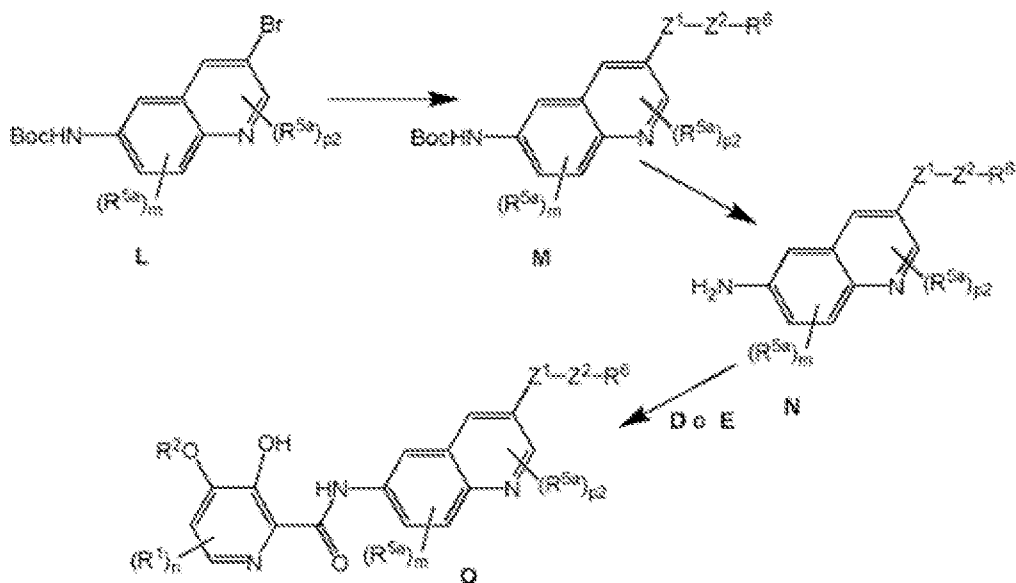
Esquema A

- 20 Alternativamente, se puede acceder a los compuestos de la invención mediante quinolina G. La formación de aminas, por ejemplo, calentando con acetamida y K_2CO_3 a $200\text{ }^{\circ}C$ puede proporcionar la amina H. La reacción de acoplamiento de paladio (por ejemplo, Suzuki) con un haluro apropiado o éster borónico puede proporcionar un compuesto de fórmula J. Cuando R^4 no es H, se puede introducir R^4 en esta etapa, por ejemplo, utilizando un haluro de alquilo. La formación de amida con el derivado de ácido picolínico D (por ejemplo, utilizando LiHMDS) o E (por ejemplo, utilizando HATU) forma compuestos de fórmula K, un subconjunto de compuestos de la invención.



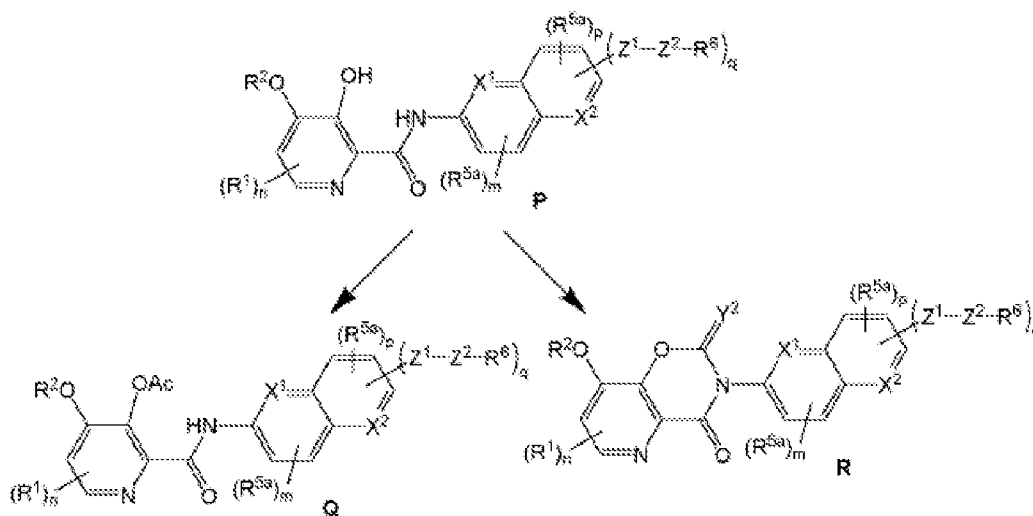
Esquema B

En una alternativa adicional, se puede acceder a los compuestos de la invención mediante quinolina L. Una reacción de acoplamiento de paladio (por ejemplo, Suzuki) con un haluro o éster borónico apropiado puede proporcionar un compuesto de fórmula M, un subconjunto de compuestos de la invención. La desprotección con Boc proporciona la amina N correspondiente. Cuando R^4 no es H, se puede introducir R^4 en esta fase, por ejemplo, utilizando un haluro de alquilo. La formación de amida con el derivado de ácido picolínico D (por ejemplo, utilizando LiHMDS) o E (por ejemplo, utilizando HATU) forma compuestos de fórmula O, un subconjunto de compuestos de la invención.



Esquema C

Los compuestos de fórmulas F, K y O (generalizados a continuación como fórmula P) se pueden convertir en compuestos de fórmula Q (por ejemplo, utilizando Ac_2O) o R (por ejemplo, utilizando tiofosgeno donde Y^2 es S o trifosgeno donde Y^2 es O), dos subconjuntos adicionales de los compuestos de la invención.



Esquema D

Ejemplos

Métodos generales

- 5 La cromatografía instantánea se llevó a cabo utilizando un Biotage Isolera 4, con cartuchos Biotage® SNAP KP-Sil, llenos de partículas de sílice de 50 μm con una superficie de 500 m^2/g , o cartuchos alternativos (por ejemplo, Puriflash, producido por Interchim) donde se indica, o utilizando gel de sílice (partículas de 40-63 μm). La visualización se llevó a cabo con luz ultravioleta (254 nm) y mediante tinción con permanganato de potasio, ácido fosfomolibdico (PMA) o soluciones de ninhidrina.
- 10 Todos los espectros de ^1H RMN se obtuvieron en un Bruker AVIII 400 con QNP de 5 mm o en un Bruker AVI 500 con QNP de 5 mm. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (δ) y están referidos al disolvente. Las constantes de acoplamiento J se expresan en Hercios (Hz).

- 15 La LCMS se llevó a cabo en una Waters Alliance ZQ MS, utilizando una columna LC YMC-Triart C18 de 50 x 2 mm y 5 micrómetros (disolvente: gradiente de 5-90 % de acetonitrilo en agua (con 1 % en volumen de 28 % (en peso) solución acuosa de amoníaco)) mediante el método A, o (disolvente: gradiente de acetonitrilo del 5 al 90 % en agua (con ácido fórmico al 1 %)) mediante el método B. Caudal: 0.8 mL/min. Las longitudes de onda fueron 254 y 210 nm.

Método A (pH básico de 5 minutos)

Columna: YMC-Triart C18 50 x 2 mm, 5 μm . Caudal: 0.8 mL/min. Volumen de inyección: 5 μL .

20	Fase Móvil A	H_2O
	B	CH_3CN
	C	50 % de H_2O / 50 % de CH_3CN + 1.0 % de amoníaco (ac.)

Tiempo (min)	A(%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
4.0	0	95	5
4.4	0	95	5
4.5	95	5	0
4.5	PARADA		

Método B (pH ácido de 5 minutos)

Columna: YMC-Triart C18 50 x 2 mm, 5 μm . Caudal: 0.8 mL/min. Volumen de inyección: 5 μL .

ES 2 987 449 T3

Fase Móvil A	H ₂ O
B	CH ₃ CN
C	50 % de H ₂ O / 50 % de CH ₃ CN + 1.0 % de ácido fórmico

Tiempo (min)	A(%)	B (%)	C (%)
0	95	0	5
4.0	0	95	5
4.4	0	95	5
4.5	95	5	0
4.5	PARADA		

- 5 Alternativamente, la MS se realizó en un sistema Waters Acquity UPLC-QDA UV-MS utilizando el método C (pH alto) o el método D (pH bajo):

Método C (pH básico de 3.5 minutos)

Fases móviles: Agua (A)/Acetonitrilo (B) ambas con 0.1 % (v/v) de amoníaco

Tiempo	% de A	% de B	Caudal (mL/min)
Inicial	98	2	1.0
0.2	98	2	1.0
2.5	2	98	1.0
3.0	2	98	1.0
3.1	98	2	1.0
3.5	98	2	1.0

Columna: BEH C18 2.1 x 50 mm, 1.7 µm @ 50 °C

- 10 Método D (pH ácido de 3.5 minutos)

Fases móviles: Agua (A)/Acetonitrilo (B) ambas con 0.1 % (v/v) de ácido fórmico

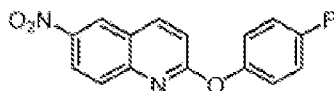
Tiempo	% de A	% de B	Caudal (mL/min)
Inicial	98	2	1.0
0.2	98	2	1.0
2.5	2	98	1.0
3.0	2	98	1.0
3.1	98	2	1.0
3.5	98	2	1.0

Columna: CSH C18 2.1 x 50 mm, 1.7 µm @ 50 °C

Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron tal como se suministran, a menos que se indique lo contrario.

- 15 Todos los compuestos se denominan utilizando ChemBioDraw Ultra 14.0.

Producto intermedio A: 2-(4-fluorofenoxi)-6-nitroquinolina

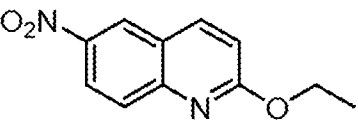
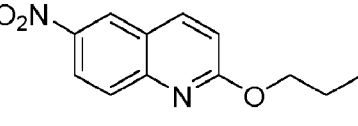
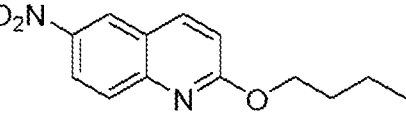


5 Se trató una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (67.1 mg, 1.68 mmol) en DMF anhidra (2 mL) con una solución de 4-fluorofenol (134 mg, 1.20 mmol) en DMF (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 15 min y luego se agregó en porciones 2-cloro-6-nitroquinolina (250 mg, 1.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a rt y luego se inactivó vertiéndola en agua (20 mL). Se formó un precipitado y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (3 x 50 mL) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color beige (260 mg, 76 %).

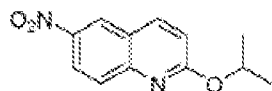
¹H RMN (DMSO-d₆): 9.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.47-7.15 (m, 4H).

10 Productos intermedios B - D:

Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el método general descrito en el producto intermedio A, a partir de materiales de partida comerciales.

Producto intermedio No	Compuesto	¹ H RMN/LCMS
B	2-etoxi-6-nitroquinolina 	LCMS (Método B): 3.15 min (219.1, MH ⁺).
C	6-nitro-2-propoxiquinolina 	LCMS (Método B): 3.64 min (233.3, MH ⁺).
D	2-butoxi-6-nitroquinolina 	LCMS (Método B): 3.89 min (247.1, MH ⁺).

Producto intermedio E: 2-Isopropoxi-6-nitroquinolina

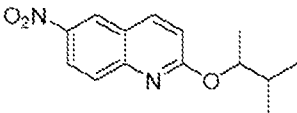
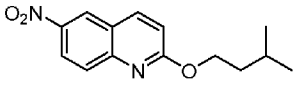
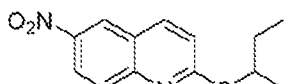
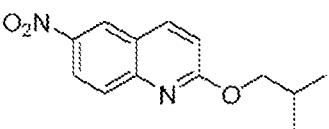


15 Se trató una suspensión de terc-butoxido de potasio (32 mg, 0.29 mmol) en DMF (0.5 mL) con 2-propanol (20 µl, 0.26 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 30 min. Luego se agregó en una porción 2-cloro-6-nitroquinolina (50 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (3 mL) y se formó un precipitado. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se agregó EtOAc (3 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón (44 mg, 79 %).

20 LCMS (Método B): 3.64 min, (333.0, MH⁺).

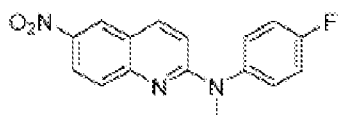
Productos intermedios F - I:

25 Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el método general descrito en el producto intermedio E a partir de materiales de partida comerciales.

Producto intermedio No	Compuesto	¹ H RMN/LCMS
F	2-((3-metilbutan-2-il)oxi)-6-nitroquinolina 	LCMS (Método B): 4.09 min (261.1, MH ⁺).
G ^a	2-(isopentiloxi)-6-nitroquinolina 	LCMS (Método B): 4.09 min (261.1, MH ⁺).
H	2-(sec-butoxi)-6-nitroquinolina 	LCMS (Método B): 3.91 min (247.0, MH ⁺).
I	2-isobutoxi-6-nitroquinolina 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 8.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.12 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS (Método B): 3.90 min, (247.0, MH ⁺).

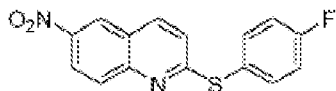
^a La reacción se agitó a rt durante 48 h.

Producto intermedio J: N-(4-fluorofenil)-N-metil-6-nitroquinolin-2-amina



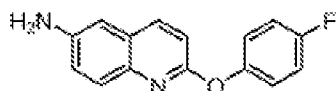
- 5 Se calentó una mezcla de 2-cloro-6-nitroquinolina (50 mg, 0.24 mmol), ácido acético (1.4 µl, 0.024 mmol) y 4-fluoro-N-metilanilina (29 µl, 0.24 mmol) en dioxano (2.4 mL) a 150 °C, durante 3 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón pálido (50 mg, 70 %). LCMS (Método B): 3.60 min, (298.1, MH⁺).

Producto intermedio K: 2-((4-Fluorofenil)tio)-6-nitroquinolina



- 10 Una mezcla de 2-cloro-6-nitroquinolina (50 mg, 0.24 mmol), carbonato de potasio (16.6 mg, 0.12 mmol) y 4-fluorobenzenotiol (26 µl, 0.24 mmol) en DMF (0.5 mL) se agitó a rt durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (4 mL) y EtOAc (4 mL), se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo (58 mg, 81 %).
- 15 LCMS (Método B): 3.62 min, (301.0, MH⁺).

Producto intermedio L: 2-(4-Fluorofenoxi)quinolin-6-amina

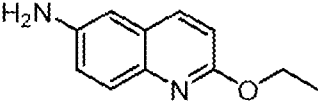
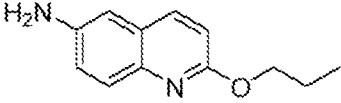
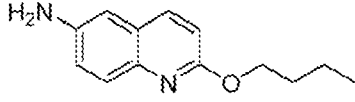
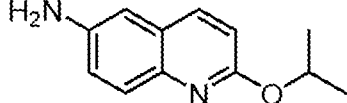
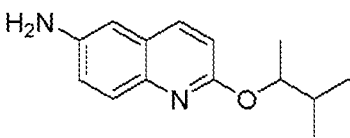
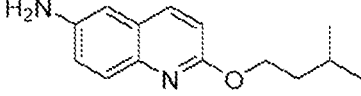


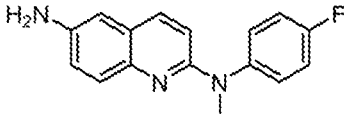
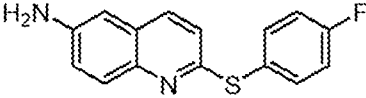
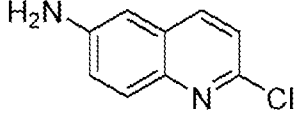
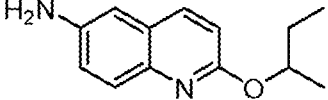
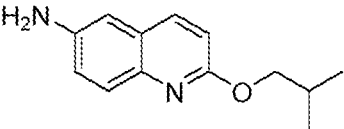
Una solución del producto intermedio A (260 mg, 0.915 mmol) en metanol (2.7 mL)/THF (5.4 mL)/agua (1.1 mL) se trató con cloruro de amonio (294 mg, 5.49 mmol) y hierro (306 mg, 5.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C, durante 18 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se filtró a través de Dicalite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un sólido de color beige (185 mg, 80 %).

LCMS (Método D): 1.62 min, (255.1, MH⁺).

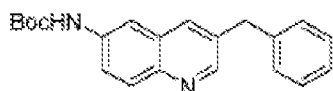
Productos intermedios M - W:

Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el método general descrito en el producto intermedio L a partir del producto intermedio apropiado.

Producto intermedio No	Compuesto	¹ H RMN/LCMS
M	2-etoxiquinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 1.90 min (189.0, MH ⁺).
N	2-propoxiquinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.27 min (203.0, MH ⁺).
O	2-butoxiquinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.68 min (217.1, MH ⁺).
p	2-isopropoxiquinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 1.90 min (189.0, MH ⁺).
Q	2-((3-metilbutan-2-il)oxi)quinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.97 min (231.1, MH ⁺).
R	2-(isopentiloxi)quinolin-6- amina 	LCMS (Método B): 3.03 min (231.1, MH ⁺).

S	N2-(4-fluorofenil)-N2- metilquinolina-2,6-diamina 	LCMS (Método B): 1.46 min (268.1, MH ⁺).
T	2-((4-fluorofenil)tio)quinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.82 min (271.0, MH ⁺).
U	2-cloroquinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.02 min (179.0, MH ⁺).
V	2-(sec-butoxi)quinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.70 min (217.1, MH ⁺).
W	2-isobutoxiquinolin-6-amina 	LCMS (Método B): 2.69 min (217.1, MH ⁺).

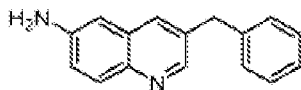
Producto intermedio X: (3-bencilquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo



- 5 Una mezcla de éster de pinacol del ácido bencilborónico (506 mg, 2.32 mmol), fosfato tribásico de potasio (657 mg, 3.09 mmol), XPHOS (36.9 mg, 0.077 mmol), acetato de paladio (II) (8.7 mg, 0.039 mmol) y (3-bromoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0.774 mmol) en THF (3 mL)/agua (0.2 mL) Se desgasificó y luego se calentó a 90 °C, durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta rt y luego se filtró a través de Dicalite®, lavando con EtOAc (30 mL). El filtrado se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto del compuesto base (se supone rendimiento cuantitativo) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 10 LCMS (Método D): 3.02 min, (335.1, MH⁺).

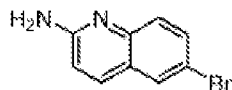
Producto intermedio Y: 3-Bencilquinolin-6-amina



Una solución del producto intermedio X en bruto (220 mg, 0.658 mmol) en HCl (4 M en dioxano) (4.11 mL, 16.5 mmol) se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución ac. 1 M de NaOH y se diluyó con EtOAc

(20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo utilizando EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto del compuesto base (se supone rendimiento cuantitativo) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método B): 1.77 min, (235.0, MH^+).

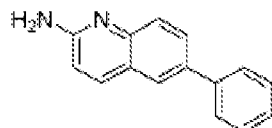
5 Producto intermedio Z: 6-Bromoquinolin-2-amina



10 Se calentó a 200 °C, durante 2 h una mezcla de 6-bromo-2-cloroquinolina (2.0 g, 8.3 mmol), acetamida (9.74 g, 165 mmol) y carbonato de potasio (3.4 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, después de lo cual la mezcla solidificó. El residuo se recogió en DCM (15 mL) y agua (10 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para producir el compuesto base como un sólido de color beige (780 mg, 34 %).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, cloroformo- d) 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H); LCMS (Método B): 1.10 min, (222.9/224.9, MH^+).

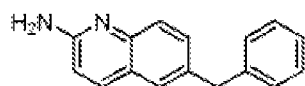
Producto intermedio AA: 6-Fenilquinolin-2-amina



15 El producto intermedio Z (210 mg, 0.94 mmol), carbonato de sodio (300 mg, 2.83 mmol) y ácido fenilborónico (345 mg, 2.83 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (9 mL)/agua (3 mL) y se desgasificaron durante 10 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (109 mg, 0.094 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C, durante la noche. La reacción se enfrió a rt, se agregó agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-60 % en PE), para obtener el compuesto base como un sólido de color beige (180 mg, 87 %).

20 ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 7.79- 7.56 (m, 1H), 7.32 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 7.22 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 3H), 7.10 (t, J = 4.2 Hz, 1H); LCMS (Método B): 1.16 min, (221.0, MH^+).

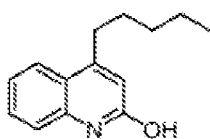
25 Producto intermedio AB: 6-Bencilquinolin-2-amina



30 El producto intermedio Z (900 mg, 4.03 mmol), carbonato de cesio (3.94 g, 12.1 mmol) y éster de pinacol del ácido bencilborónico (2.69 mL, 12.1 mmol) se recogieron en dioxano (20 mL)/agua (7 mL) y se desgasificaron durante 5 minutos. Se agregó el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (659 mg, 0.807 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 18 h. La reacción se enfrió a rt, se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-60 % en PE), para obtener el compuesto base como un sólido de color amarillo claro (492 mg, 52 %).

35 ^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 7.79- 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 4.50 (m, 2H) 3.57 (s, 2H); LCMS (Método B): 1.82 min, (235.1, MH^+).

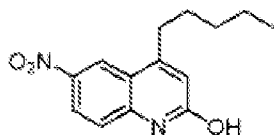
Producto intermedio AC: 4-Pentilquinolin-2-ol



Una solución de 4-metilquinolin-2-ol (1.0 g, 6.3 mmol) en THF anhidro (10.5 mL) se purgó con nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-butilitio (11.8 mL, 18.9 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 2 h. Se

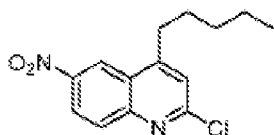
agregó gota a gota 1-clorobutano (1.31 mL, 12.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a rt. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, se agitó durante 10 minutos y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto base como un sólido blanquecino (500 mg, rendimiento del 37 %). LCMS (Método B): 2.65 min, (216.1, MH^+).

5 Producto intermedio AD: 6-Nitro-4-pentilquinolin-2-ol



10 Se enfrió una mezcla del producto intermedio AC (500 mg, 2.32 mmol) y ácido sulfúrico (7.43 mL, 139 mmol) en un baño de hielo/metanol y se agregó agua (0.5 mL) seguido de ácido nítrico (97 μL , 2.32 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se vertió sobre una mezcla de agua/hielo (50 mL). Se formó un precipitado, que se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido (410 mg, 68 %). LCMS (Método B): 2.80 min, (261.1, MH^+).

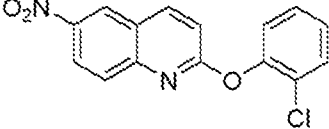
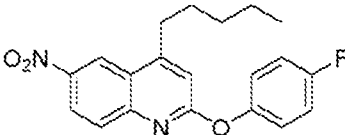
Producto intermedio AE: 2-cloro-6-nitro-4-pentilquinolina

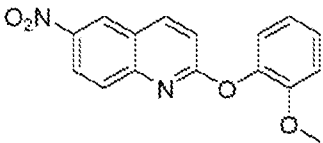
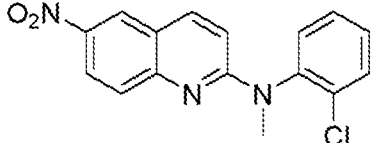
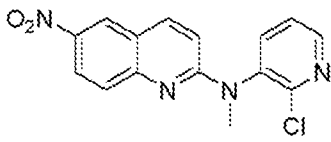


15 Una mezcla de producto intermedio (410 mg, 1.58 mmol) y oxicloruro de fósforo (V) (7.34 mL, 7.88 mmol) se agitó a rt durante 18 h. La mezcla de reacción se agregó gota a gota a agua helada (10 mL) y la mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un sólido blanquecino (350 mg, 80 %). LCMS (Método B): 4.01 min (279.1, MH^+).

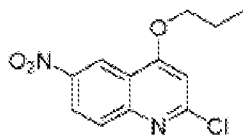
Productos intermedios AF - AJ:

20 Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el método general descrito en el producto intermedio A, a partir de materiales de partida comerciales.

Producto intermedio No	Compuesto	^1H RMN/LCMS
AF	2-(2-clorofenoxi)-6-nitroquinolina 	LCMS (Método B): 3.58 min (301.0, MH^+).
AG	2-(4-fluorofenoxi)-6-nitro-4-pentilquinolina 	LCMS (Método B): 4.37 min (355.1, MH^+).

AH	2-(2-metoxifenoxi)-6- nitroquinolina 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 8.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 3.77 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.32 min (297.1, MH^+).
AI	N-(2-clorofenil)-N-metil-6- nitroquinolin-2-amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.99 (br m, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.80 min (314.1, MH^+).
AJ	N-(2-cloropiridin-3-il)-N- metil-6-nitroquinolin-2-amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS (Método B): 4.23 min (315.1, MH^+).

Producto intermedio AK: 2-Cloro-6-nitro-5-propoxiquinolina



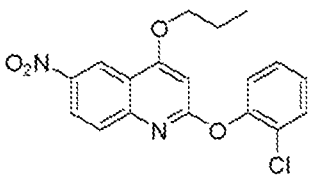
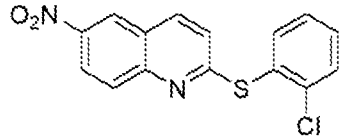
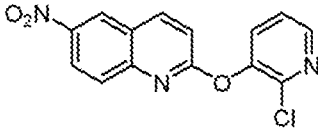
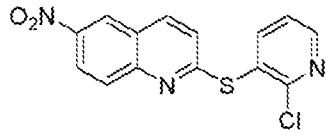
Una mezcla de 7-cloro-4-hidroxi-3-nitroquinolina (250 mg, 1.11 mmol), carbonato de potasio (308 mg, 2.23 mmol) y 1-bromopropano (0.202 mL, 2.23 mmol) en DMF (3 mL). Se agitó a 80 °C, durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta rt y se agregó agua. La suspensión resultante se agitó durante 15 min y después se filtró. El residuo se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido (292 mg, 98 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (Método B): 2.40min (267.0, MH^+).

Productos intermedios AL-AO:

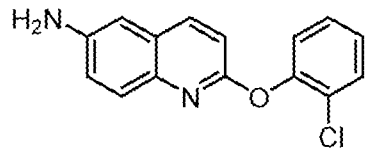
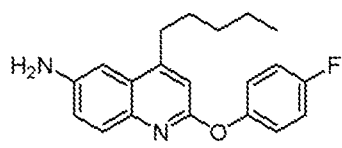
Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el método general descrito en el producto intermedio K a partir de los materiales de partida intermedios o comerciales apropiados.

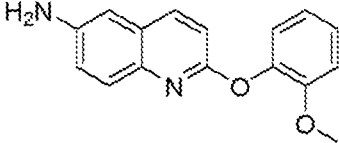
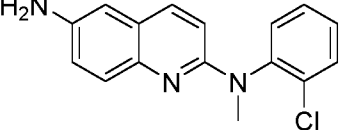
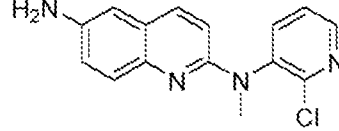
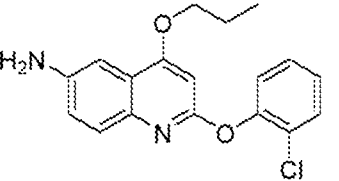
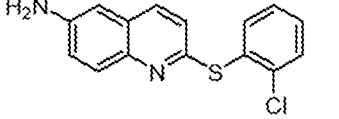
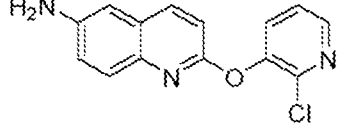
Producto intermedio No	Compuesto	^1H RMN/LCMS
------------------------	-----------	-----------------------

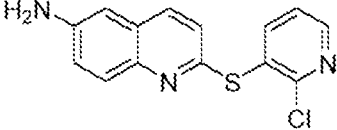
AL	2-(2-clorofenoxi)-6-nitro-5-propoxiquinolina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); LCMS (Método B): 2.54 min (359.1, MH^+).
AM	2-((2-clorofenil)tio)-6-nitroquinolina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); LCMS (Método A): 3.90 min (317.0, MH^+).
AN	2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)-6-nitroquinolina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H); LCMS (Método A): 3.45 min (No se observa masa).
AO	2-((2-cloropiridin-3-il)tio)-6-nitroquinolina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.77 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H); LCMS (Método A): 3.97 min (318.0, MH^+).

Productos intermedios AP - AX:

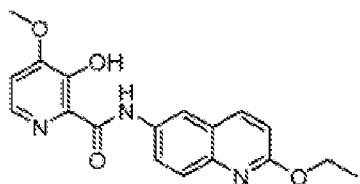
Los siguientes productos intermedios se prepararon utilizando el método general descrito en el producto intermedio L a partir del producto intermedio apropiado.

Producto intermedio No	Compuesto	^1H RMN/LCMS
AP	2-(2-clorofenoxi)quinolin-6- amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.84 (br s, 2H); LCMS (Método B): 2.81 min (271.0, MH^+).
AQ	2-(4-fluorofenoxi)-4- pentilquinolin-6- amina 	LCMS (Método B): 3.75 min (325.2, MH^+).

AR	2-(2-metoxifenoxi)quinolin-6-amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 4H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (Método A): 2.74 min (267.1, MH^+).
AS	N2-(2-clorofenil)-N2- metilquinolina-2,6-diamina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS (Método A): 3.06 min (284.1, MH^+).
AT	N2-(2-cloropiridin-3-il)-N2- metilquinolina-2,6-diamina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (v br m, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.66 (br s, 3H), NH_2 no observado; LCMS (Método A): 0.44 min (285.1, MH^+).
AU	2-(2-clorofenoxi)-5- propoxiquinolin-6-amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (br m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 1.84 (br m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H), NH_2 no observado; LCMS (Método B): 2.48 min (329.1, MH^+).
AV	2-((2-clorofenil)tio) quinolin-6-amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), NH_2 no observado; LCMS (Método B): 3.21 min (287.0, MH^+).
AW	2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)quinolin-6-amina 	^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.31 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.89 (br s, 2H); LCMS (Método A): 0.49 min (272.0, MH^+).

AX	2-((2-cloropiridin-3-il)tio)quinolin-6-amina		^1H RMN δ_{H} (CDCl_3): 8.26 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.06 (br s, 2H); LCMS (Método A): 0.45 min (288.0, MH^+).
----	--	---	---

Ejemplo 1: N-(2-etoxiquinolin-6-il)-3-hidroxi-4-metoxipicolinamida

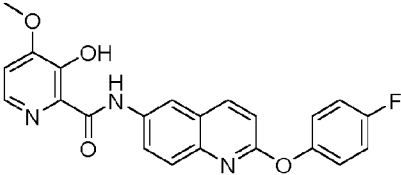
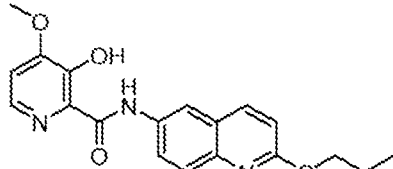


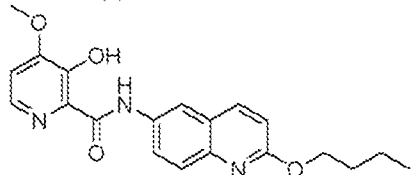
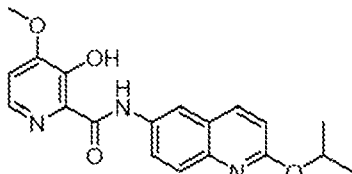
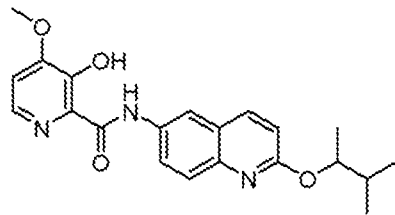
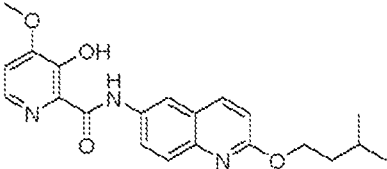
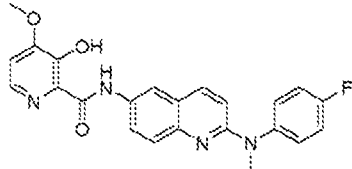
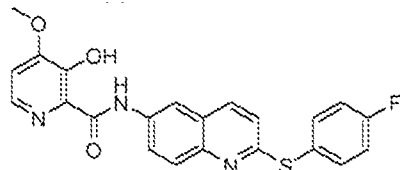
Una mezcla del producto intermedio M (42.8 mg, 0.23 mmol), ácido 3-hidroxi-4-metoxipicolínico (35 mg, 0.21 mmol), PyBOP (118 mg, 0.228 mmol) y DIPEA (72 μl , 0.41 mmol) en DCM anhidro (4.5 mL) se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100 % en PE) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo pálido (24 mg, 34 %).

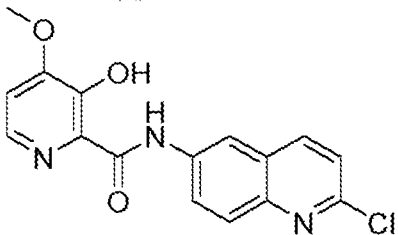
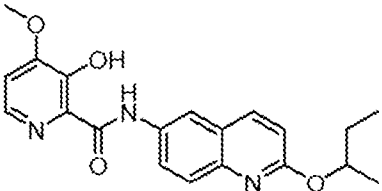
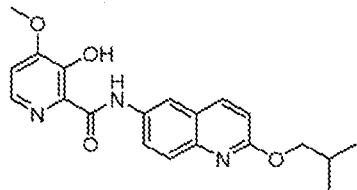
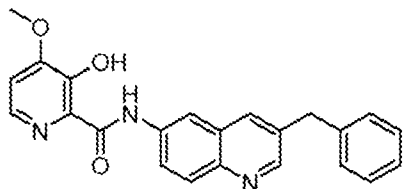
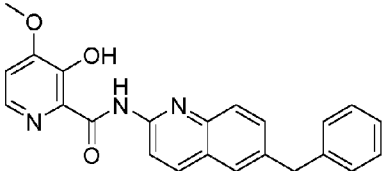
^1H RMN δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 12.26 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (Método B): 2.00 min, (340.0, MH^+).

Ejemplos 2-14

Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando el método general descrito en el ejemplo 1 a partir del producto intermedio apropiado.

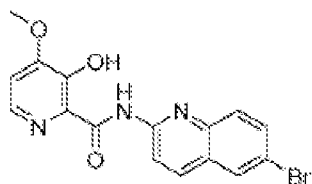
Ejemplo No	Compuesto	^1H RMN/LCMS
2 ^a	N-(2-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)-3-hidroxi-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 12.21 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.30 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 - 6.94 (m, 6H), 3.93 (s, 3H); LCMS (Método D): 2.72 min, (406.1, MH^+).
3	3-hidroxi-4-metoxi-N-(2- propoxiquinolin-6-il)picolinamida 	^1H RMN δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$): 12.26 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 7.93 (m, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.04 - 3.83 (m, 3H), 1.89 - 1.63 (m, 2H), 1.01 (dt, J = 11.1, 3.6 Hz, 3H); LCMS (Método B): 3.04 min, (354.1, MH^+).

4	N-(2-butoxiquinolin-6-il)-3- hidroxi-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.27 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.47 (dt, J = 14.5, 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (Método B): 3.42 min, (368.1, MH^+).
5	3-hidroxi-N-(2- isopropoxiquinolin-6-il)-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.26 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29-8.13 (m, 2H), 8.10- 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS (Método B): 3.04 min, (354.1, MH^+).
6	3-hidroxi-4-metoxi-N-(2-((3- metilbutan-2-il)oxi)quinolin-6-il)picolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.26 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 8.03 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.81 (m, 6H); LCMS (Método B): 3.69 min, (382.1, MH^+).
7	3-hidroxi-N-(2- (isopentiloxi)quinolin-6-il)- 4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.26 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 2H), 8.11 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 15.0, 4.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.80 (dt, J = 20.4, 7.0 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS (Método D): 2.29 min, (382.2, MH^+).
8	N-(2-((4-fluorofenil) (metil)amino)quinolin-6-il)-3- hidroxi-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.32 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02- 7.87 (m, 2H), 7.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.03 (m, 3H), 6.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.50 (s, 3H); LCMS (Método B): 2.12 min, (419.1, MH^+).
9	N-(2-((4-fluorofenil)tio)quinolin-6-il)-3- hidroxi-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.14 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 - 8.01 (m, 3H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.46 - 7.21 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.11 min, (422.0, MH^+).

10 ^a	N-(2-cloroquinolin-6-il)-3- hidroxi-4-metoxipicolinamida 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 12.10 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 - 7.86 (m, 3H), 7.77 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H); LCMS Método B): 2.17 min, (330.0, MH ⁺)
11	N-(2-(sec-butoxi)quinolin-6-il)- 3-hidroxi-4-metoxipicolinamida 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 12.26 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29-8.13 (m, 2H), 8.07- 7.84 (m, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.31 - 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 3.94 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (Método B): 3.37 min, (368.1, MH ⁺).
12	3-hidroxi.N-(2-isobutoxiquinolin-6-il)-4-metoxipicolinamida 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 12.26 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.04 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.10 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS (Método B): 3.40 min, (368.1, MH ⁺).
13	N-(3-bencilquinolin-6-il)-3- hidroxi-4-metoxipicolinamida 	¹ H RMN δ _H (CDCl ₃): 11.68 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 3H), 8.59 - 8.54 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); LCMS (Método B): 2.50 min, (386.1, MH ⁺).
14	N-(6-bencilquinolin-2-il)-3- hidroxi-4-metoxipicolinamida 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 14.12 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.58 - 8.27 (m, 3H), 7.90 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.31 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 7.15-6.97 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); LCMS (Método B): 2.94 min, (386.1, MH ⁺).

^a El producto se filtró de la mezcla de reacción, no fue necesario el análisis por cromatografía.

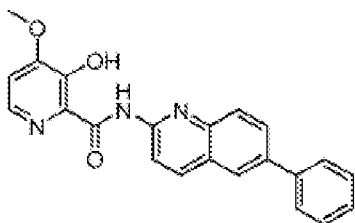
Ejemplo 15: N-(6-bromoquinolin-2-il)-3-hidroxi-4-metoxipicolinamida



Se recogió 6-bromoquinolin-2-amina (69 mg, 0.30 mmol) en DMF (4 mL) y Se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de 8-metoxi-2,2-dimetil-4H-[1,3]dioxino[5,4-b]piridin-4-ona (250 mg, 0.77 mmol). Se agregó solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (0.8 mL, 1.5 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C, durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt y luego se agregó agua (5 mL). Se formó un precipitado que se filtró y el sólido se suspendió en etanol, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto base como un sólido de color marrón claro (14.3 mg, 16 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 15.80 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 1H), 3.72 (s, 2H) (NH u OH no vistos); LCMS (Método B): 2.50 min, (374.0/375.9, MH⁺).

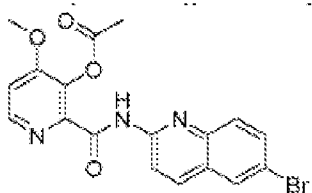
Ejemplo 16: 3-hidroxi-4-metoxi-N-(6-fenilquinolin-2-il)picolinamida



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 15, se obtuvo el compuesto base como un sólido de color marrón claro (30 mg, 17 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 15.78 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 3H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS (Método B): 2.82 min, (372.1, MH⁺).

Ejemplo 17: Acetato de 2-((6-bromoquinolin-2-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-3-ilo



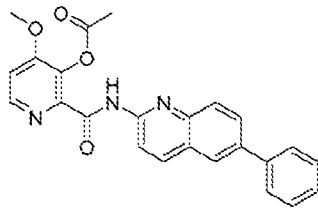
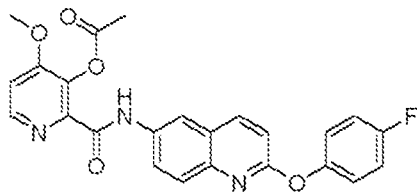
Se disolvió el ejemplo 15 (82 mg, 0.22 mmol) en piridina (1 mL) y anhídrido acético (0.4 mL, 4.4 mmol) y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se sometió a azeótropo secuencialmente con heptano, DCM y Et₂O. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100 % en PE) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color naranja (8 mg, 9 %).

¹H RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10.85 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 1H), 7.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplos 18-19

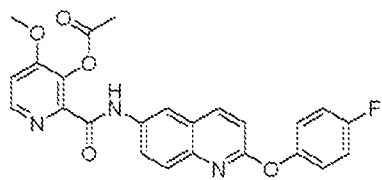
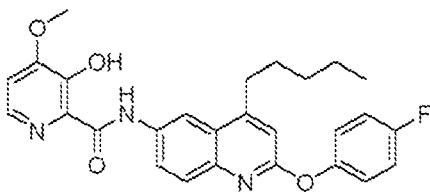
Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando el método general descrito en el ejemplo 17 a partir del producto intermedio apropiado.

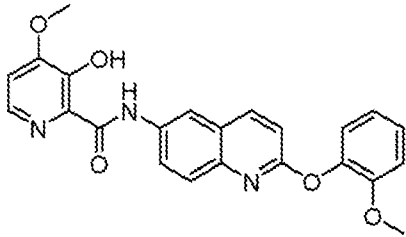
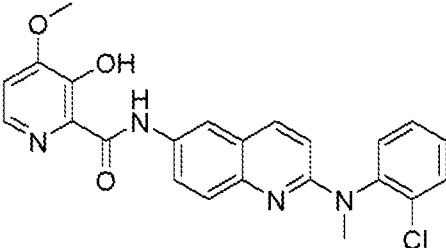
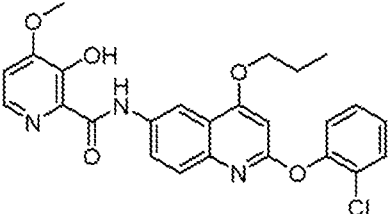
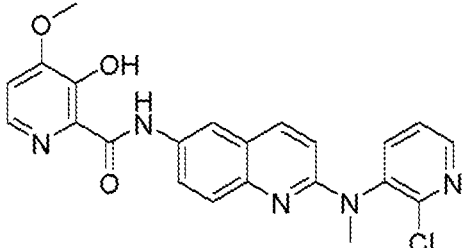
Ejemplo No	Compuesto	¹ H RMN/LCMS
------------	-----------	-------------------------

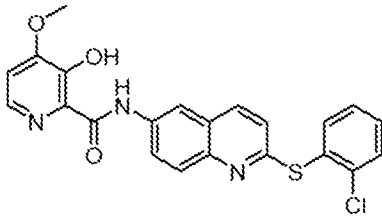
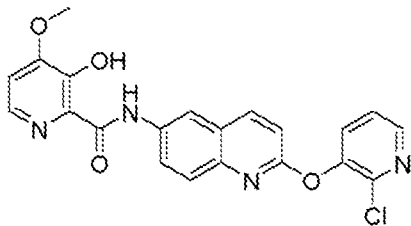
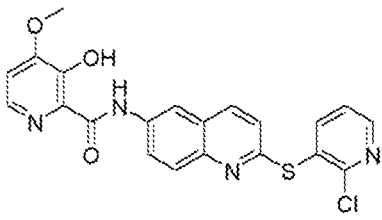
18	Acetato de 4-metoxi-2-((6- fenilquinolin-2-il)carbamoil)piridin-3-ilo 	^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.73 min, (414.1, MH^+).
19	Acetato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)carbamoil)-4- metoxipiridin-3-ilo 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 10.79 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.31 min, (448.1, MH^+).

Ejemplos 20-28

Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando el método general descrito en el ejemplo 1 a partir del producto intermedio apropiado.

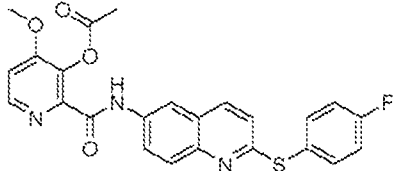
Ejemplo No	Compuesto	^1H RMN/LCMS
20	N-(2-(2-clorofenoxi) quinolin-6-il)-3-hidroxi-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.21 (br s, 1H), 11.10 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.40- 7.31 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.13 min, (422.1, MH^+).
21	N-(2-(4-fluorofenoxi)-4- pentilquinolin-6-il)-3-hidroxi- 4-metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.24 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (v br s, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34- 7.18 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS (Método B): 4.30 min, (476.2, MH^+).

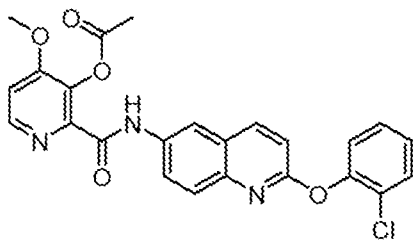
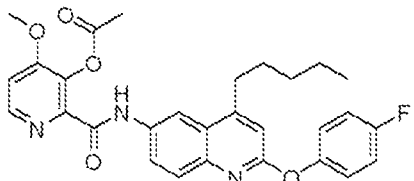
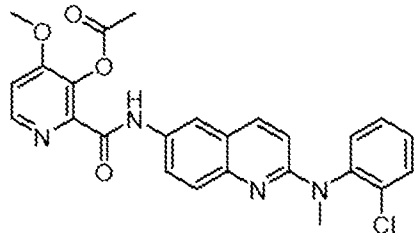
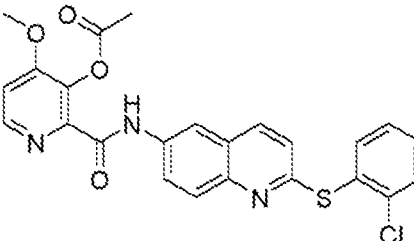
22	3-hidroxi-4-metoxi-N-(2-(2-metoxifenoxi)quinolin-6-il)picolinamida		^1H RMN OH (DMSO- d_6): 12.23 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 8.48 (br m, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (br m, 1H), 8.04 (br m, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 7.06- 6.99 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LCMS (Método A): 2.48 min, (418.1, MH^+).
23	N-(2-((2-clorofenil)(metil) amino)quinolin-6-il)-3-hidroxi- 4-metoxipicolinamida		^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.27 (br s, 1H), 6.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); LCMS (Método A): 3.13 min, (435.1, MH^+).
24	N-(2-(2-clorofenoxi)-5- propoxiquinolin-6-il)-3- hidroxi-4- metoxipicolinamida		^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 11.94 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (Método A): 3.08 min, (480.1, MH^+).
25	N-(2-((2-cloropiridin-3-il)(metil)amino)quinolin-6-il)- 3-hidroxi-4- metoxipicolinamida		^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.32 (br s, 1H), 10.97 (br s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (br m, 1H), 8.16 (br m, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.27 (br m, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); LCMS (Método A): 1.15 min, (436.1, MH^+).

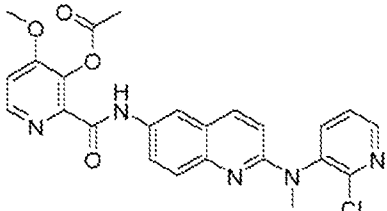
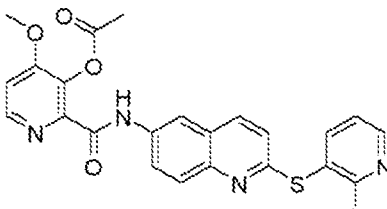
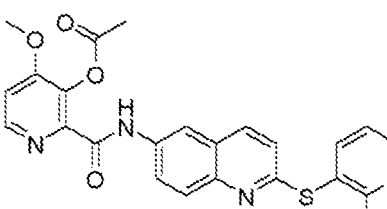
26	N-(2-((2-clorofenil)tio)quinolin-6-il)-3-hidroxi-4- metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.15 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H), 8.48 (br m, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (br m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.27 (br m, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); LCMS (Método A): 3.06 min, (438.0, MH^+).
27	N-(2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)quinolin-6-il)-3-hidroxi- 4-metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.20 (br s, 1H), 11.11 (br s, 1H), 8.56 (br m, 1H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.19 (br m, 1H), 8.07 (br m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (br m, 1H), 3.94 (s, 3H); LCMS (Método A): 0.99 min, (423.0, MH^+).
28	N-(2-((2-cloropiridin-3-il)tio)quinolin-6-il)-3-hidroxi- 4-metoxipicolinamida 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 12.13 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.57 (br m, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (br m, 2H), 8.05 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (br m, 1H), 3.94 (s, 3H); LCMS (Método A): 1.90 min, (439.0, MH^+).

Ejemplos 29-36

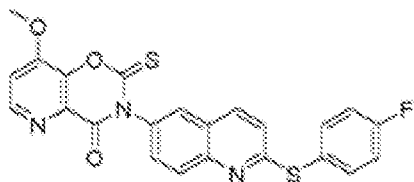
Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando el método general descrito en el ejemplo 17 a partir del producto intermedio apropiado.

Ejemplo No	Compuesto	^1H RMN/LCMS
29	Acetato de 2-((2-((4-fluorofenil)tio)quinolin-6-il)carbamoil)-4- metoxipiridin-3-ilo 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 10.85 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.47 min, (464.1, MH^+).

30	Acetato de 2-((2-(2-clorofenoxi) quinolin-6-il)carbamoil)-4- metoxipiridin-3-ilo 	$^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (DMSO-d_6): 10.80 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 2H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.43 min, (464.1, MH^+).
31	Acetato de 2-((2-(4-fluorofenoxi)-4-pentilquinolin-6-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-3-ilo 	$^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (DMSO-d_6): 10.83 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS (Método B): 4.21 min, (518.2, MH^+).
32	Acetato de 2-((2-((2-clorofenil)(metil) amino)quinolin-6-il)carbamoil) -4-metoxipiridin-3-ilo 	$^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (DMSO-d_6): 10.65 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.16 min, (477.1, MH^+).
33	Acetato de 2-((2-((2-clorofenil)tio) quinolin-6-il)carbamoil)-4- metoxipiridin-3-ilo 	$^1\text{H RMN } \delta_{\text{H}}$ (DMSO-d_6): 10.86 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.55 min, (480.1, MH^+).

34	Acetato de 2-((2-((2-cloropiridin-3-il)(metil)amino)quinolin-6-il)carbamoyl)-4-metoxipiridin-3-ilo 	^1H RMN δ_{H} (DMSO-d_6): 10.67 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.37 min, (478.1, MH^+).
35	Acetato de 2-((2-((2-cloropiridin-3-il)tio)quinolin-6-il)carbamoyl)-4-metoxipiridin-3-ilo 	^1H RMN δ_{H} (DMSO-d_6): 10.92 (s, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.69 min, (481.0, MH^+).
36	Acetato de 2-((2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)quinolin-6-il)carbamoyl)-4-metoxipiridin-3-ilo 	^1H RMN δ_{H} (DMSO-d_6): 10.82 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.55 min, (465.1, MH^+).

Ejemplo 37: 3-(2-((4-fluorofenil)tio)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona

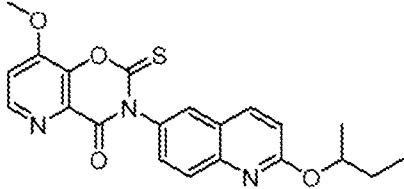
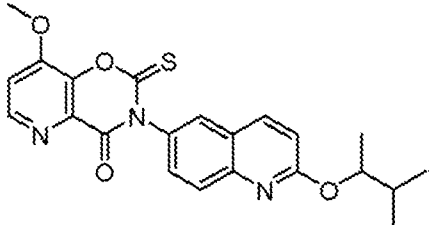
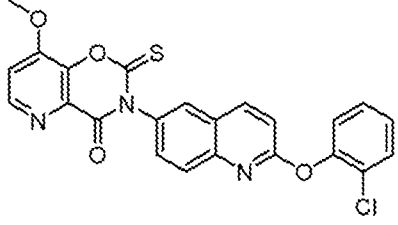
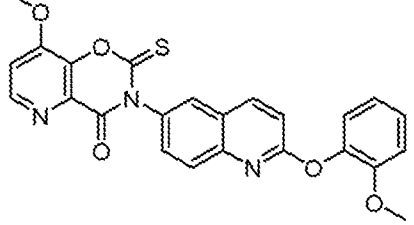


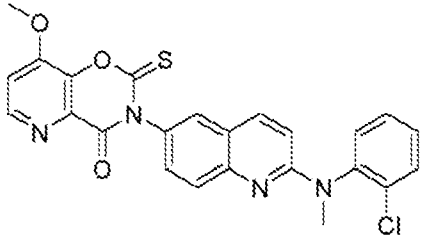
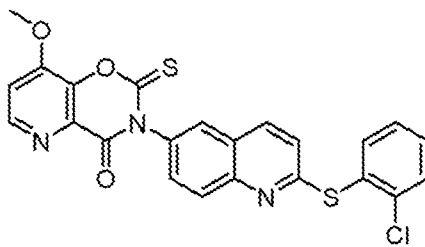
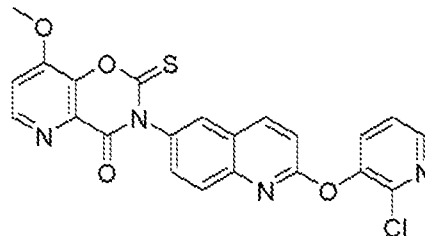
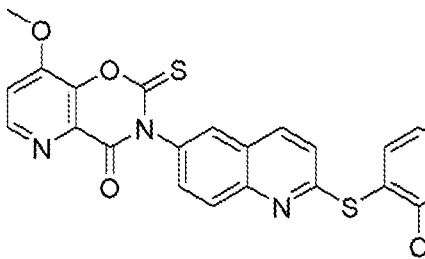
Se trató una solución del ejemplo 9 (30 mg, 0.071 mmol) en DCM anhidro (1 mL) con tiofosgeno (10.9 μL , 0.142 mmol) seguido de piridina (0.086 mL, 1.07 mmol), y la reacción se agitó a rt durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100 % en PE) y el compuesto base se aisló como un sólido de color amarillo pálido (5.9 mg, 18 %).

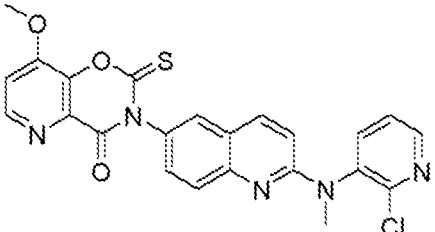
^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 3H), 7.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.19 min, (464.1, MH^+).

Ejemplos 38-46

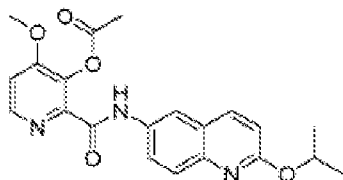
Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando el método general descrito en el ejemplo 37 a partir del producto intermedio apropiado.

Ejemplo No	Compuesto	¹ H RMN/LCMS
38	3-(2-(sec-butoxi)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (Método B): 3.31 min, (410.1, MH ⁺).
39	8-metoxi-3-(2-((3- metilbutan-2-il)oxi)quinolin- 6-il)-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 - 5.24 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 6H); LCMS (Método B): 3.51 min, (424.1, MH ⁺).
40	3-(2-(2-clorofenoxi)quinolin- 6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3- dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.16 min, (464.0, MH ⁺).
41	8-metoxi-3-(2-(2-metoxifenoxi)quinolin-6- y/J-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	¹ H RMN δ _H (DMSO-d ₆): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); LCMS (Método B): 2.91 min, (460.1, MH ⁺).

42	3-(2-((2-clorofenil)(metil)amino)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.63 - 7.44 (m, 5H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.50 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.16 min, (477.1, MH^+).
43	3-(2-((2-clorofenil)tio)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.25 min, (480.0, MH^+).
44	3-(2-((2-cloropiridin-3-il)oxi)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.27 min, (465.0, MH^+).
45	3-(2-((2-cloropiridin-3-il)tio)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	^1H RMN δ_{H} (DMSO- d_6): 8.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47-8.40 (m, 2H), 8.10-8.03 (m, 3H), 7.80 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.41 min, (481.0, MH^+).

46	3-(2-((2-cloropiridin-3-il)(metil)amino)quinolin-6-il)-8-metoxi-2-tioxo-2,3-dihidro-4H-pirido[2,3-e][1,3]oxazin-4-ona 	^1H RMN δ_{H} (DMSO-d_6): 8.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 6.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.52 (s, 3H); LCMS (Método B): 3.19 min, (478.0, MH^+).
----	--	---

Ejemplo 47: Acetato de 2-((2-isopropoxiquinolin-6-il)carbamoil)-4-metoxipiridin-3-ilo



5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, se obtuvo el compuesto base como un sólido de color amarillo claro (24.5 mg, 94 %).

^1H RMN δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10.72 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 6H). LCMS (Método B): 3.98 min, (396.2, MH^+).

Ejemplo 48: Prueba de la actividad fungicida de los compuestos de la invención

10 Los compuestos se cribaron en placas de 96 pocillos con 10 compuestos por placa. Cada compuesto se cribó utilizando agar modificado a 20, 2, 0.2 y 0.02 ppm del material de prueba. Se utilizaron prolina a 50 y 10 ppm y DMSO al 0.2 %, respectivamente, como controles positivos y negativos. Cada concentración de prueba y estándar se probaron dos veces en una placa.

15 Los compuestos se cribaron contra *Zymoseptoria tritici*. El agar utilizado en la prueba fue agar dextrosa de patata al 1 %. Se agregaron suficientes esporas al agar apropiado para obtener 10,000 esporas/mL de agar.

Se produjo una solución madre x10 en DMSO al 2 % para cada dosis, es decir, 200, 20, 2 y 0.2 ppm, y se agregaron 10 μL de esta a los pocillos apropiados de la placa. Para los controles se agregó una cantidad equivalente de DMSO al 2 % y solución madre de prolina a 500 y 100 ppm. A cada pocillo, se le agregaron 90 μL de la suspensión de esporas de agar adecuada para obtener las concentraciones finales de los pocillos descritas en el primer párrafo.

20 Las placas se incubaron a temperatura ambiente (18 °C) y se evaluaron después de 7 días.

La cantidad de crecimiento de hongos en cada pocillo se comparó con los controles de DMSO y se calificó de acuerdo con la siguiente clave:

A - $\text{EC}_{50} < 2$ ppm

B - $2 \leq \text{EC}_{50} < 20$

25 C - $\text{EC}_{50} \geq 20$

D - No se detectó actividad con la dosis más alta probada

NT - No probado

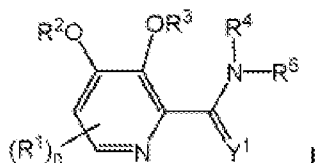
La clasificación en la tabla es:

Ejemplo	<i>Zymoseptoria</i>
1	B
2	A
3	A
4	B
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	C
11	A
12	NT
13	C
14	C
15	B
16	B
17	B
18	B
19	A
20	C
21	C
22	C
23	A
24	C
25	B
26	A
27	C
28	C
29	C
30	B
31	C
32	A
33	C

34	C
35	B
36	C
37	A
38	B
39	C
40	A
41	C
42	B
43	C
44	C
45	C
46	C
47	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o una sal o N-óxido agronómicamente aceptable del mismo:



Y¹ se selecciona independientemente entre O y S;

- 5 R¹, R⁵ᵃ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, nitro, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², C(O)OR¹², C(O)NR¹²R¹², C(O)R¹², S(O)₂NR¹²R¹², S(O)(NR¹²)R¹², S(O)R¹², ciano, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y NR¹²R¹³;

R² y R³ se selecciona cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, CH₂OC(O)R¹⁴ y CH₂OC(O)OR¹⁴;

- 10 R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y bencilo;
o R³ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado independientemente entre alquilenilo C₁-C₂, -C(O)- y -C(S)-;

R⁵ es quinolina sustituida con desde 1 a 5 grupos R⁵ᵃ y/o un único grupo Z¹-Z²-R⁶;

Z¹ está independientemente ausente o es CR⁸R⁹;

- 15 Z² está independientemente ausente o se selecciona entre C(O)O, OC(O), O, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR⁷, NR⁷C(O), S(O)₂NR⁷, NR⁷S(O)₂, S(O)NR⁷, NR⁷S(O), CR⁸R⁹, C(O), C(S), C=NOR¹⁰ y NR⁷;

- R⁶ se selecciona independientemente en cada aparición entre alquilo C₃-C₈ y alquilenilo C₀-C₃-R⁶ᵃ; en el que R⁶ᵃ se selecciona independientemente en cada aparición entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 5, 6, 7 u 8 miembros y cicloalquilo C₅-C₈; siendo dicho grupo heterocicloalquilo o cicloalquilo monocíclico o bicíclico; dicho grupo heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con desde 1 a 5 grupos R¹⁵ o dicho grupo heterocicloalquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con desde 1 a 4 grupos R¹⁶;

- R¹⁶ se selecciona independientemente en cada aparición entre: =O, =S, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆; halógeno, nitro, OR¹¹, SR¹², OS(O)₂R¹², S(O)₂R¹², S(O)₂NR¹²R¹², S(O)(NR¹²)R¹², S(O)R¹², ciano, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y NR¹²R¹³;

- 25 R⁷ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y bencilo;

o cuando dos grupos R¹² están unidos al mismo átomo de nitrógeno, dichos grupos R¹², junto con dicho átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R⁸ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

- 30 R⁹ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, halo y OR¹⁰;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

- 35 R¹⁰ se selecciona cada uno independientemente en cada aparición entre: H, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y alquilenilo C₁-C₃-R¹⁰ᵃ; en el que R¹⁰ᵃ se selecciona independientemente en cada aparición entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R¹¹ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, C(O)alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R¹³ se selecciona independientemente en cada aparición entre: H, alquilo C₁-C₆, C(O)-alquilo C₁-C₆ y S(O)₂-alquilo C₁-C₆;

- 40 o cuando un grupo R¹² y un grupo R¹³ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, dichos grupos R¹² y R¹³, junto con dicho átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹⁴ es independientemente en cada aparición: alquilo C₁-C₆, fenilo, bencilo y cicloalquilo C₃-C₆;

n es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;

p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1; y

- 5 en la que cualquier alquilo, alquileo, alqueniilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo mencionado anteriormente (incluso cuando dos grupos R^{12} o un grupo R^{12} y un grupo R^{13} junto con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo), alquinilo, $C(O)$ -alquilo, $S(O)_2$ -alquilo y bencilo están opcionalmente sustituidos, cuando sea químicamente posible, con 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en: $=O$; $=NR^a$, $=NOR^a$, alquilo C_1-C_4 , halo, nitro, ciano, haloalquilo C_1-C_4 , alqueniilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , NR^aR^b , $S(O)_2R^a$, $S(O)R^a$, $S(O)(NR^a)R^a$, $S(O)_2NR^aR^a$, CO_2R^a , $C(O)R^a$, $CONR^aR^a$, OR^a y SR^a ;
- 10 en la que R^a se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_4 ; y R^b se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_4 , $C(O)$ -alquilo C_1-C_4 y $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_4 .

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 0.

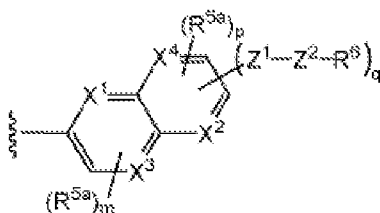
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_6 .

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 se selecciona independientemente entre H, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $CH_2OC(O)R^{14}$ y $CH_2OC(O)OR^{14}$; y/o en el que R^4 es H.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 y R^4 juntos forman un grupo seleccionado independientemente entre alquileo C_1-C_2 , $-C(O)-$ y $-C(S)-$.

- 20 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y^1 es O.

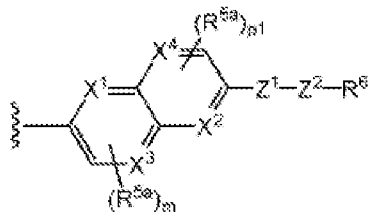
7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^5 tiene la estructura



25 ; en la que uno solo de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es nitrógeno y los otros tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; p es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4; y q es independientemente un número entero seleccionado entre 0 y 1,

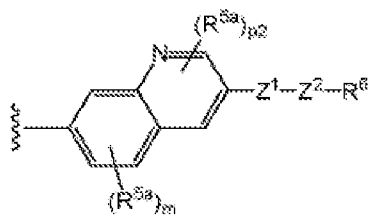
opcionalmente en la que q es 1,

además opcionalmente en la que R^5 tiene la estructura:



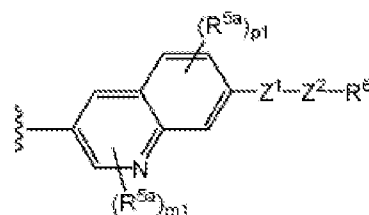
30 , en la que uno solo de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es nitrógeno y los otros tres de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 son carbono; m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y p1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; o

además opcionalmente en la que R^5 tiene la estructura:



, en la que m es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y p2 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; u

opcionalmente en la que R⁵ tiene la estructura:



, en la que m1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2; y p1 es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

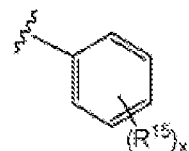
8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que q es 1 y en el que Z¹ está ausente.

9. Un compuesto de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que q es 1 y en el que Z² se selecciona independientemente entre NR⁷, S y O.

10. Un compuesto de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que q es 1 y en el que Z² está independientemente ausente; o

en el que q es 1 y en el que Z² es CR⁸R⁹.

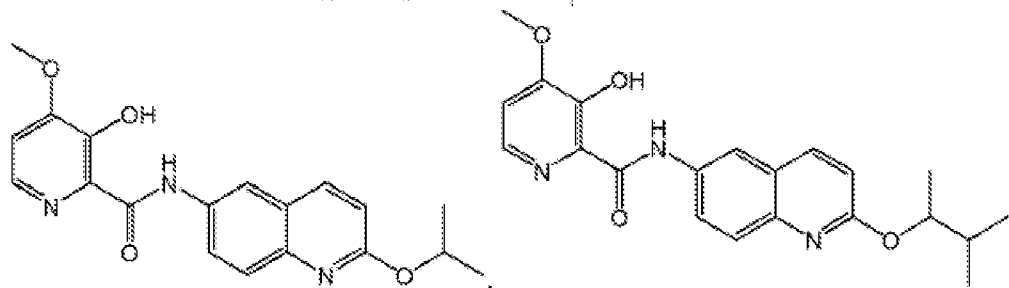
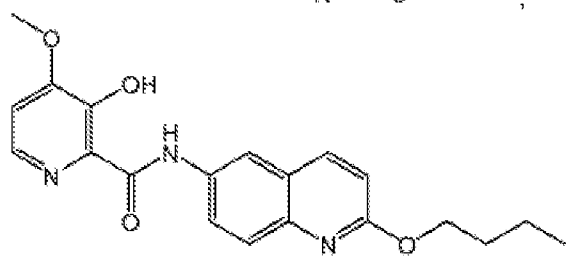
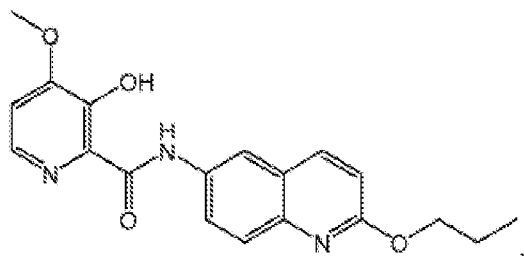
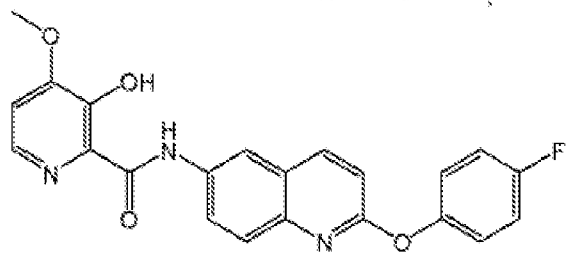
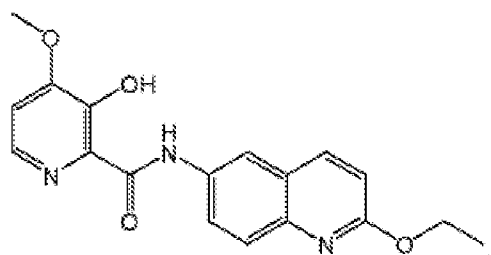
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que R⁶ es R^{6a}, opcionalmente en el que R^{6a} tiene la estructura:

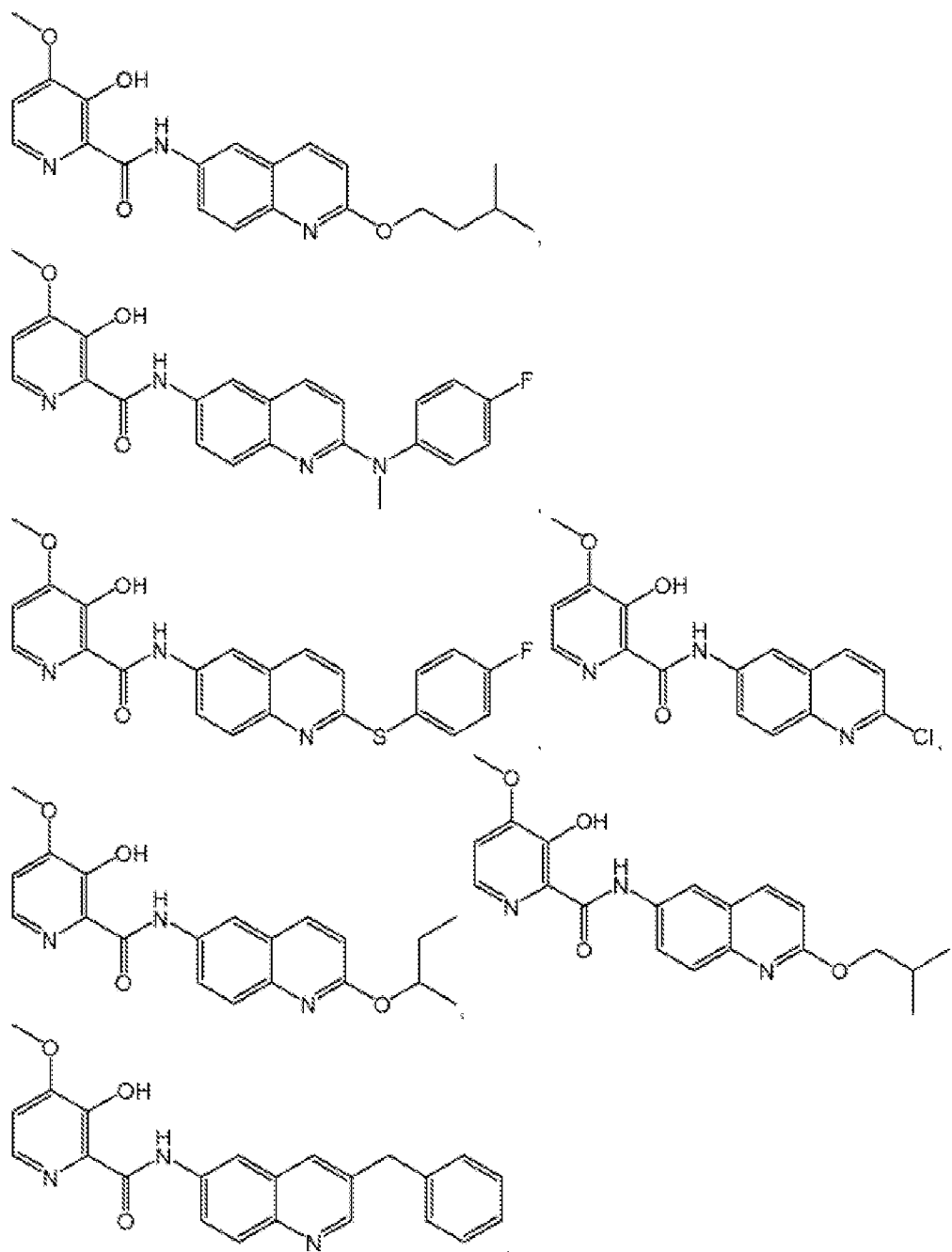


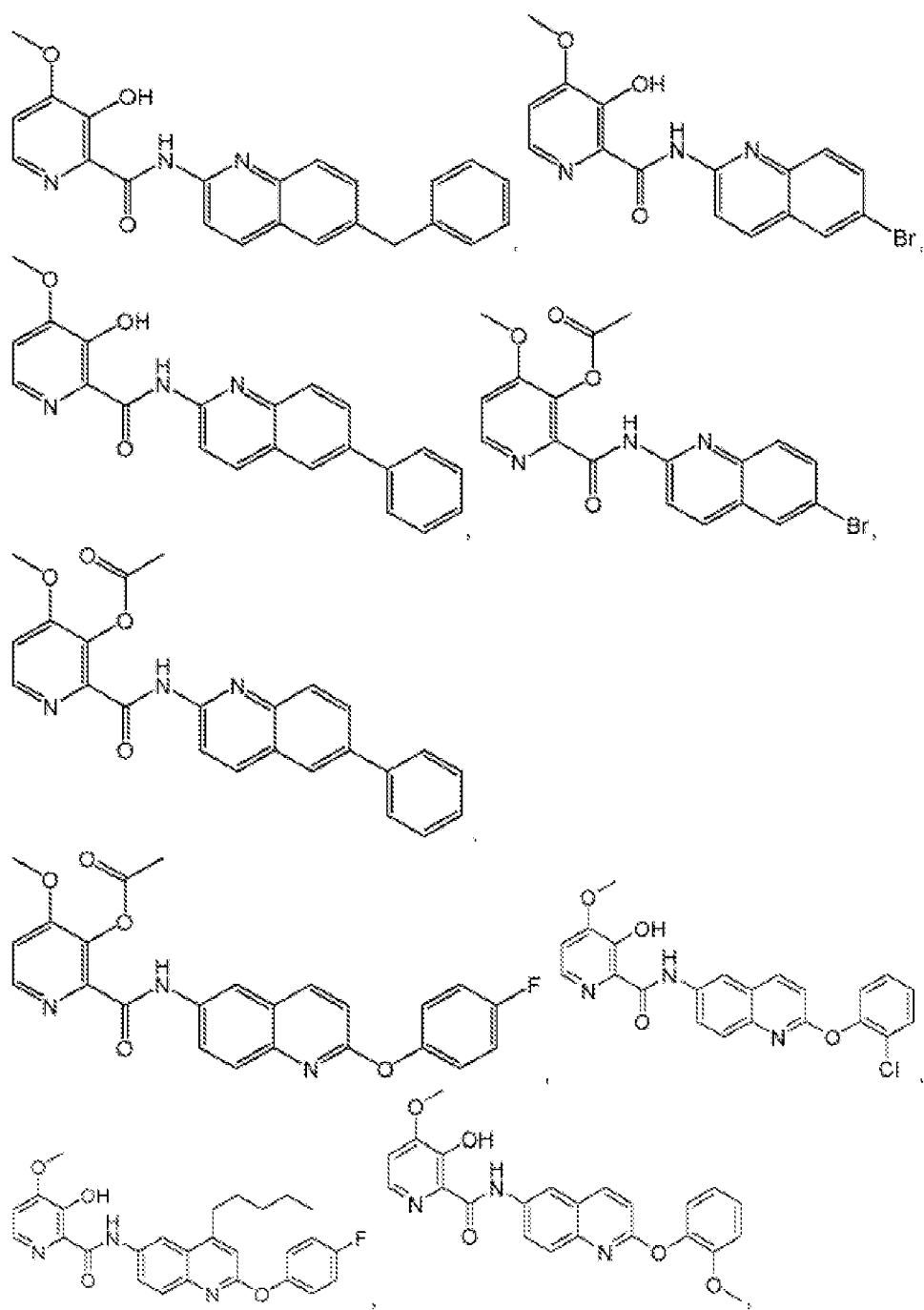
en la que x es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o en el que R⁶ es alquilo C₃-

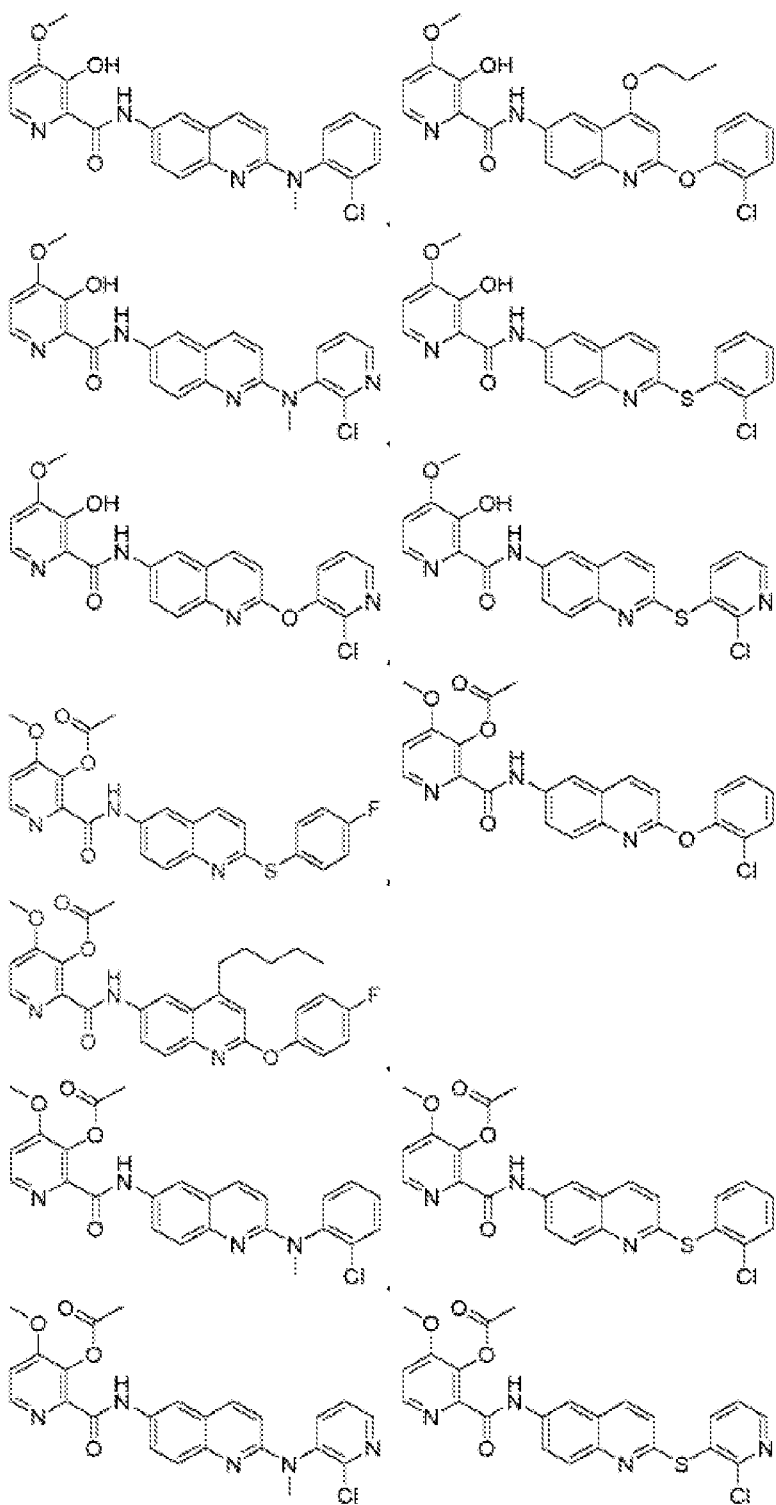
C₈.

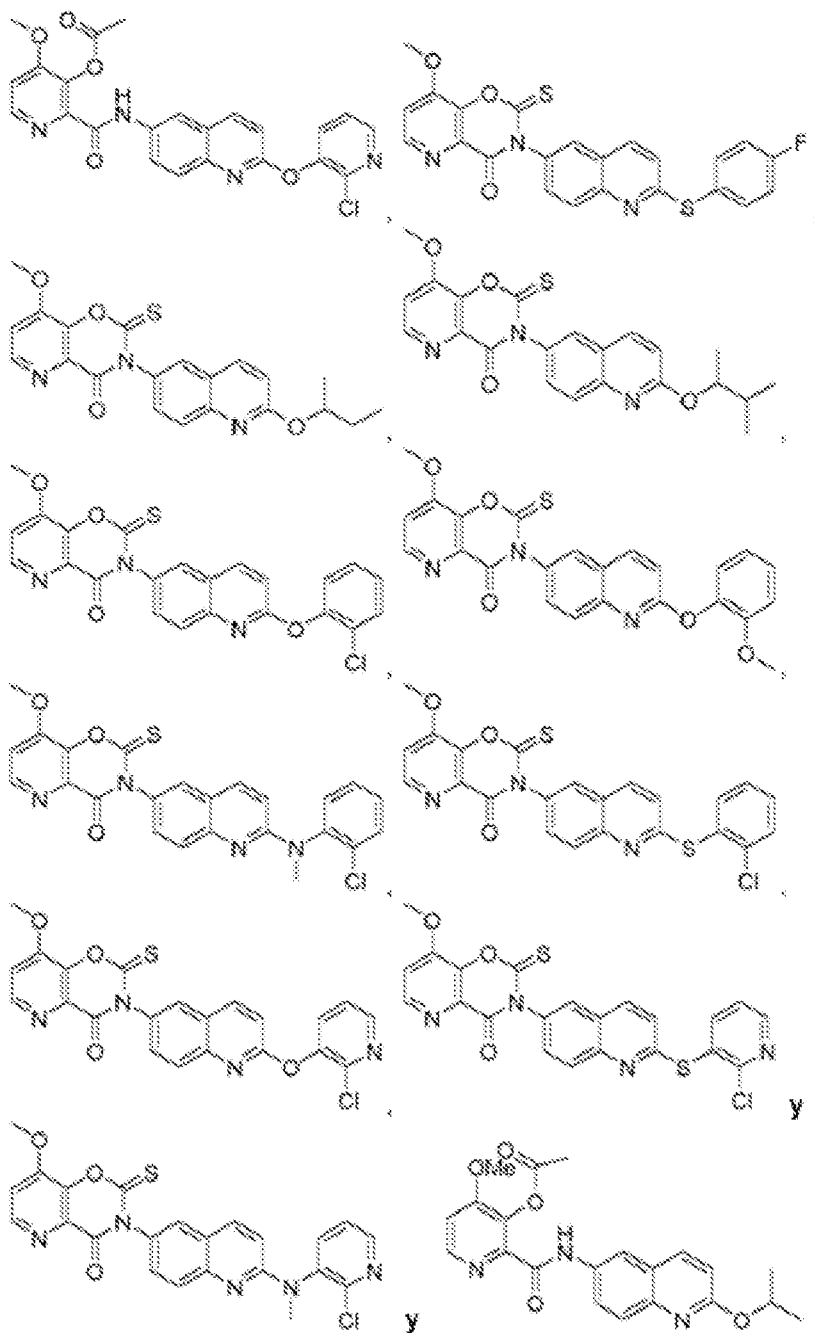
12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:











13. Un método para controlar enfermedades fúngicas, comprendiendo el método aplicar una cantidad agronómicamente eficaz y sustancialmente no fitotóxica de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 a semillas de plantas, a las propias plantas o a un área donde se pretende que las plantas crecerán.

5 14. Un uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para controlar enfermedades fúngicas de plantas.

15. Una composición fungicida que comprende una cantidad eficaz y no fitotóxica de un compuesto activo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.