

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 448**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2016 PCT/EP2016/059381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2016 E 16718701 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3288938**

54 Título: **Compuestos herbicidas**

30 Prioridad:

30.04.2015 GB 201507497

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

17.03.2021

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SHANAHAN, STEPHEN EDWARD y
O'RIORDAN, TIMOTHY JEREMIAH CORNELIUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 812 448 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

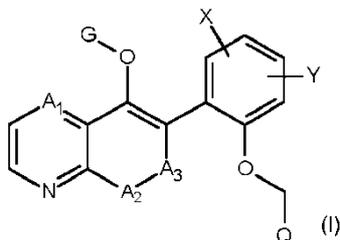
Compuestos herbicidas

5 La presente invención se refiere a fenil dionas heteroarilmetoxi/heterociclilmetoxi sustituidas y derivados de fenil-dioxo-tiazinona heteroarilmetoxi/heterociclilmetoxi sustituidos herbicidas de fórmula (I), así como a procedimientos y compuestos intermedios utilizados para la preparación de tales derivados. La invención se extiende, además, a composiciones herbicidas que comprenden derivados de este tipo, así como al uso de compuestos de este tipo y composiciones para controlar el crecimiento indeseable de plantas: en particular al uso para controlar malas hierbas, tales como malas hierbas dicotiledóneas de hoja ancha, en cultivos de plantas útiles.

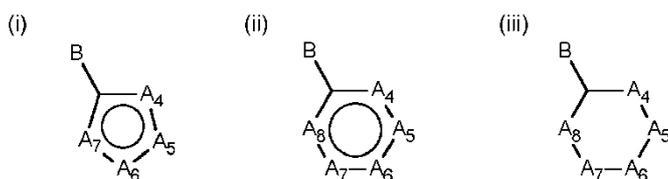
15 Las naftiridinonas activas como herbicidas se conocen por el documento WO2010/049269. Además, los derivados de diaza-naftaleno herbicidas se conocen por el documento WO2010/130970. El documento WO2012/028580 describe piridilcetosultamas activos como herbicidas. Mientras que el documento WO2012/062531 describe derivados de 5H-quinoxalina-6-ona, que exhiben actividad herbicida.

20 La presente invención se basa en el hallazgo de que fenil dionas heteroarilmetoxi/heterociclilmetoxi sustituidas y derivados de fenil-dioxo-tiazinona heteroarilmetoxi/heterociclilmetoxi sustituidos de fórmula (I) exhiben una actividad herbicida sorprendentemente buena.

Por lo tanto, en un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



25 o una sal o *N*-óxido del mismo,
 en donde A₁ es CR¹ o N;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄tio, halógeno, ciano o hidroxilo;
 A₂ es CR^{3a}R^{3b} o NR⁴;
 A₃ es C(O) o S(O)₂;
 30 G es hidrógeno o C(O)R⁶;
 X e Y son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o halógeno;
 R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquil C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, haloalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, haloalquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₄-, heterociclilo, heterociclil-alquil C₁-C₄- o alcoxi C₁-C₈carbonil- o R^{3a} y R^{3b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₁₀-alquil C₁-C₆-, cianoalquil C₁-C₁₀-, alcoxi C₁-C₁₀carbonil-alquil C₁-C₆-, *N*-alquil C₁-C₃-aminocarbonil-alquil C₁-C₆-, *N,N*-di-(alquil C₁-C₃)-aminocarbonil-alquil C₁-C₆-, aril-alquil C₁-C₆- o aril-alquil C₁-C₆-, en donde el resto arilo está sustituido con uno a tres R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, o heterociclil-alquil C₁-C₆- o heterociclil-alquil C₁-C₆-, en donde el resto heterociclilo está sustituido con uno a tres R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes;
 45 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-S-, -NR⁷R⁸ y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;
 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, o R⁷ y R⁸ juntos pueden formar un anillo morfolinilo; y,
 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃; y
 50 cada uno de los R¹⁰ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;
 Q es (i), (ii) o (iii),



en donde B designa el punto de unión al resto de la molécula;

A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈, son independientemente CR¹¹, NR¹², N, S, O o C(O), con la condición de que al menos uno y no más de tres de A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ sea N, NR¹², S, O o C(O);

5 cada uno de los R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o alquil C₁-C₄tio;

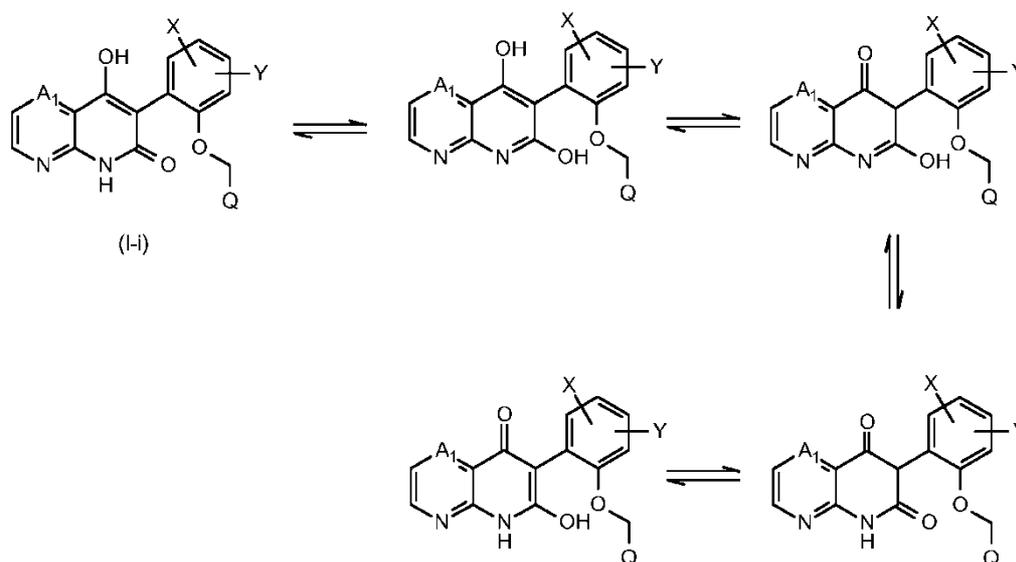
cada uno de los R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o alquil C₁-C₄tio.

10 Compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos y pueden estar presentes como un enantiómero único, pares de enantiómeros en cualquier proporción o, en los casos en los que esté presente más de un centro asimétrico, contienen diastereoisómeros en todas las relaciones posibles. Típicamente, uno de los enantiómeros tiene una actividad biológica potenciada en comparación con las otras posibilidades.

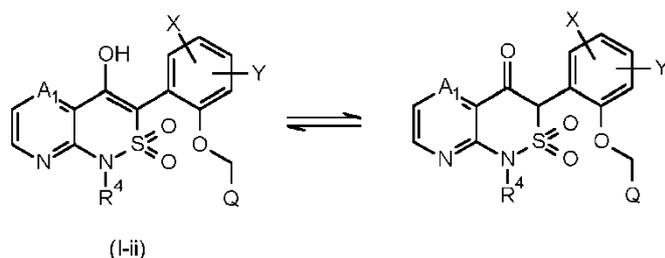
15 De manera similar, cuando hay alquenos di-sustituídos, estos pueden estar presentes en forma (E) o (Z) o como mezclas de ambos en cualquier proporción.

Compuestos de fórmula (I) también pueden contener ejes de quiralidad, y pueden estar presentes como atropisómeros únicos o pares de atropisómeros en cualquier proporción.

20 Además, compuestos de fórmula (I) pueden estar en equilibrio con formas tautoméricas alternativas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-i), es decir, un compuesto de fórmula (I), en donde A₂ es NR⁴, R⁴ es hidrógeno, A₃ es C(O) y G es hidrógeno, se puede representar en al menos cinco formas tautoméricas:



25 De manera similar, un compuesto de fórmula (I-ii), es decir, un compuesto de fórmula (I), en donde A₂ es NR⁴, A₃ es S(O)₂ y G es hidrógeno, se puede representar en dos formas tautoméricas:



30

Se apreciará que todas las formas tautoméricas (tautómeros individuales o mezclas de los mismos), mezclas racémicas e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Cada uno de los restos alquilo, en solitario o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxi, alquiltio, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, *et al.*), puede ser de cadena lineal o ramificado. Típicamente, los grupos alquilo son grupos alquilo C₁-C₁₀ (excepto en los casos en los que se definan ya de forma más estrechamente), pero son preferiblemente grupos alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₃ y, más preferiblemente, son grupos alquilo C₁-C₂ (tal como metilo). Más específicamente, el alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec.*-butilo, isobutilo, *terc.*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo o *n*-hexilo.

Los restos alqueno y alquino pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas, y los restos alqueno, en los casos en los que sea apropiado, pueden tener la configuración (*E*)- o (*Z*). Típicamente, los restos alqueno o alquino son alqueno C₂-C₁₀ o alquino C₂-C₁₀, alqueno C₂-C₈ o alquino C₂-C₈, o alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, pero son preferiblemente alqueno C₂-C₄ o alquino C₂-C₄, más específicamente vinilo, alilo, etinilo, propargilo o prop-1-ino. Los restos alqueno y alquino pueden contener uno o más dobles y/o triples enlaces en cualquier combinación; pero preferiblemente contienen solamente un doble enlace (para alqueno) o solamente un triple enlace (para alquino).

Los grupos cicloalquilo generalmente se refieren a un resto cicloalquilo C₃-C₁₀. Preferiblemente, el término cicloalquilo se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "arilo" preferiblemente significa fenilo. El término "heteroarilo", como se usa en este documento, significa un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo en el anillo y consiste en un anillo individual. Preferiblemente, los anillos individuales contendrán 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Típicamente, "heteroarilo" es furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo o 1,3,5-triazinilo.

Grupos heterociclilo y anillos heterocíclicos (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, tal como heterociclil-alquil-) son sistemas de anillos que contienen al menos un heteroátomo y están típicamente en forma monocíclica. Preferiblemente, los grupos heterociclilo contendrán hasta dos heteroátomos que se elegirán preferiblemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen oxetanilo, tietanilo y azetidino. Los grupos heterociclilo que contienen un solo átomo de oxígeno como heteroátomo son los más preferidos. Los grupos heterociclilo son preferiblemente de 4 a 10 miembros, más preferiblemente de 3 a 8 miembros, y más preferiblemente aún son anillos de 3 a 6 miembros.

Halógeno (o halo) abarca flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo se aplica correspondientemente a halógeno en el contexto de otras definiciones, tales como haloalquilo o halofenilo.

Haloalquilo se refiere generalmente a grupos que tienen una longitud de cadena de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos haloalquilo que tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo, heptafluoro-*n*-propilo y perfluoro-*n*-hexilo.

Alcoxi se refiere generalmente a grupos que tienen una longitud de cadena de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec.*-butoxi o *terc.*-butoxi, o un isómero pentiloxi o hexiloxi, preferiblemente metoxi y etoxi. Debe apreciarse que dos sustituyentes alcoxi pueden estar presentes en el mismo átomo de carbono.

Haloalcoxi es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-tricloroetoxi, preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi o trifluorometoxi.

Alquil C₁-C₆-S- (alquiltio) es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutiltio, *sec.*-butiltio o *terc.*-butiltio, preferiblemente metiltio o etiltio.

Alquil C₁-C₆-S(O)- (alquilsulfino) es, por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, isopropilsulfino, *n*-butilsulfino, isobutilsulfino, *sec.*-butilsulfino o *terc.*-butilsulfino, preferiblemente metilsulfino o etilsulfino.

Alquil C₁-C₆-S(O)₂- (alquilsulfonilo) es, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec.*-butilsulfonilo o *terc.*-butilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo.

- La presente invención también incluye sales agrónomicamente aceptables que los compuestos de fórmula (I) pueden formar con aminas (por ejemplo, amoníaco, dimetilamina y trietilamina), bases de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos o bases de amonio cuaternario. Entre los hidróxidos, óxidos, alcóxidos e hidrógeno-carbonatos y carbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos utilizados como formadores de sales, se debe hacer hincapié en los hidróxidos, alcóxidos, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente los de sodio, magnesio y calcio. También se puede utilizar la correspondiente sal de trimetilsulfonio. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sal.
- Valores preferidos de A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇, A₈, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², G, Q, X e Y son como se exponen más adelante, y un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención puede comprender cualquier combinación de dichos valores. El experto apreciará que los valores para cualquier conjunto específico de realizaciones pueden combinarse con valores para cualquier otro conjunto de realizaciones en los casos en los que este tipo de combinaciones no son mutuamente excluyentes.
- Tal como se define arriba, A₁ es N o CR¹. En un conjunto de realizaciones, A₁ es N. En un conjunto adicional de realizaciones, A₁ es CR¹.
- En los casos en los que A₁ es CR¹, Se prefiere que R¹ se seleccione del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄tio, halógeno, ciano e hidroxilo.
- Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₃, halógeno, ciano e hidroxilo. Incluso más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o halógeno. Aún más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi.
- En un conjunto de realizaciones, R¹ es hidrógeno, metilo o metoxi. En un conjunto adicional de realizaciones, R¹ es hidrógeno o metoxi.
- Como se establece en esta memoria, A₂ es CR^{3a}R^{3b} o NR⁴.
- R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquil C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, haloalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, haloalquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₄-, heterociclilo, heterociclil-alquil C₁-C₄- o alcoxi C₁-C₈carbonil- o R^{3a} y R^{3b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros;
- Preferiblemente, R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈ o alquinilo C₂-C₈. Ejemplos de grupos preferidos para R^{3a} y R^{3b} incluyen fluoro, metilo etilo, difluoroetilo y propargilo. En una realización preferida, R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo. En una realización adicional, en que R^{3a} y R^{3b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, el anillo carbocíclico es preferiblemente ciclopropilo.
- Preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₁₀-alquil C₁-C₆-, cianoalquil C₁-C₁₀-, alcoxi C₁-C₁₀carbonil-alquil C₁-C₆-, N-alquil C₁-C₃-aminocarbonil-alquil C₁-C₆-, N,N-di-(alquil C₁-C₃)-aminocarbonil-alquil C₁-C₆-, aril-alquil C₁-C₆- o aril-alquil C₁-C₆-, en donde el resto arilo está sustituido con uno a tres R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, o heterociclil-alquil C₁-C₆- o heterociclil-alquil C₁-C₆-, en donde el resto heterociclilo está sustituido con uno a tres R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes.
- Preferiblemente, R¹⁰ es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄.
- Más preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ o haloalquinilo C₂-C₄.
- En una realización R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₃ o alquinilo C₂-C₃. Incluso más preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ o alquinilo C₂-C₃. Aún más preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 2-fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, alilo, but-3-en-1-ilo o propargilo, y lo más preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, difluoroetilo (especialmente 2,2-difluoroetilo), trifluoroetilo, alilo o propargilo. Ejemplos de grupos más preferidos de este tipo para R⁴ son hidrógeno, metilo, etilo, 2,2-difluoroetilo o propargilo, especialmente 2,2-difluoroetilo o propargilo.
- Tal como establece en esta memoria, A₃ es C(O) o S(O)₂. En un conjunto de realizaciones preferidas, A₃ es C(O). En otro conjunto de realizaciones preferidas, A₃ es S(O)₂.
- Tal como se describe en este documento, G puede ser hidrógeno o -C(O)-R⁶, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-S-, alcoxi C₁-C₆, -NR⁷R⁸ y fenilo,

opcionalmente sustituido con uno o más R⁹. Tal como se define en este documento, R⁷ y R⁸ son independientemente alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; o juntos pueden formar un anillo de morfolinilo. Preferiblemente, R⁷ y R⁸ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi. R⁹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃.

Preferiblemente, R⁶ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆-S-, -NR⁷R⁸, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁹, en donde R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo de morfolinilo.

Más preferiblemente, R⁶ es alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, alcoxi C₁-C₃ o -NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ juntos forman un anillo de morfolinilo. Aún más preferiblemente, R⁶ es isopropilo, *terc.*-butilo, metilo, etilo, propargilo o metoxi.

En un conjunto de realizaciones, G es hidrógeno o -C(O)-R⁶, en donde R⁶ es alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃ o alcoxi C₁-C₃. En un conjunto adicional de realizaciones, G es hidrógeno o -C(O)-R⁶, en donde R⁶ es isopropilo, *terc.*-butilo, metilo, etilo, propargilo o metoxi. Sin embargo, es particularmente preferido que G sea hidrógeno.

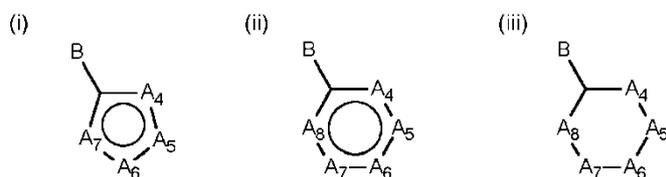
Preferiblemente, X es alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o halógeno, más preferiblemente haloalquilo C₁-C₃ o halógeno, más preferiblemente aún halógeno, en particular fluoro, cloro o bromo. Lo más preferiblemente, X es fluoro o cloro.

En un conjunto de realizaciones particularmente preferido, X está en *orto* con respecto al resto bi-cíclico y es, por ejemplo, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno.

Preferiblemente, Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o halógeno, más preferiblemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno, más preferiblemente aún halógeno, en particular fluoro, cloro o bromo. Lo más preferiblemente, Y es fluoro o cloro.

En un conjunto de realizaciones particularmente preferido, Y es *orto* con respecto al resto Q-CH₂-O y es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₃ o halógeno.

Como se describe en este documento, Q es (i), (ii) o (iii)

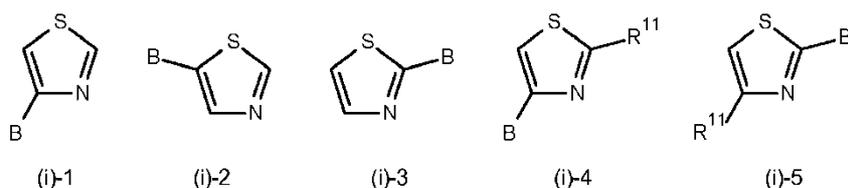


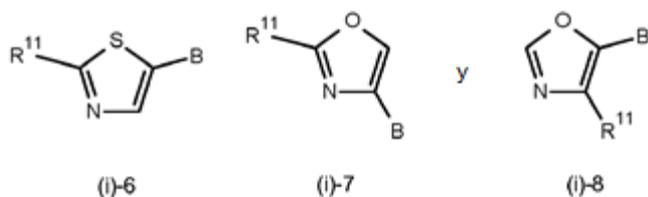
en donde A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈, son independientemente CR¹¹, NR¹², N, S, O o C(O), con la condición de que al menos uno y no más de tres de A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ sea N, NR¹², S, O o C(O).

En una realización, cualquiera dos de A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ son independientemente N, NR¹², S, O o C(O), y todos los restantes A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ son CR¹¹. En una realización adicional, uno de A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ son independientemente N, y todos los restantes A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ son CR¹¹.

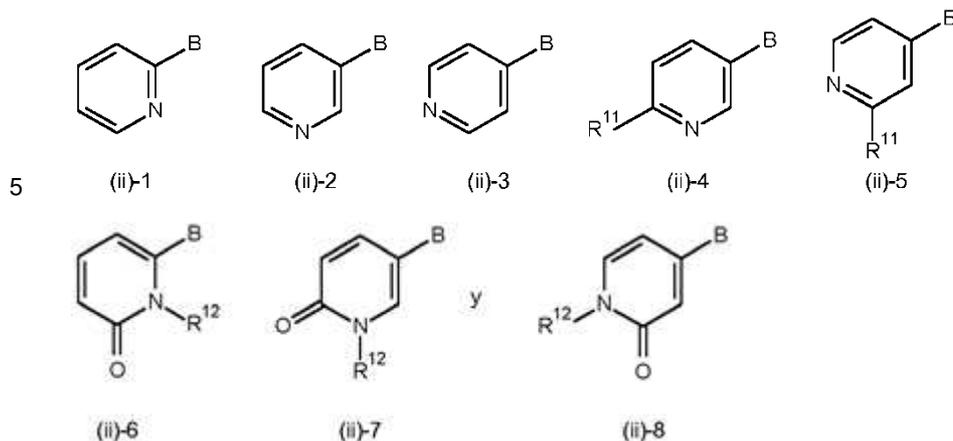
En ciertas realizaciones, Q es (i) o (ii) y es un piridilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridona opcionalmente sustituidos, y puede ser, en particular, un anillo piridilo, tiazolilo u oxazolilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, Q es (i) y se selecciona del grupo que consiste en:





En un conjunto adicional de realizaciones, Q es (ii) y se selecciona del grupo que consiste en:



10 Preferiblemente, cada uno de los R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4 tio. Más preferiblemente, R^{11} es hidrógeno, metilo, halógeno, trifluorometilo o ciano. Incluso más preferiblemente, R^{11} es hidrógeno, metilo, fluoro, cloro o bromo. Aún más preferiblemente, R^{11} es hidrógeno, metilo o cloro.

15 Preferiblemente, cada uno de los R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 o alquil C_1-C_4 tio. Más preferiblemente, R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 . Incluso más preferiblemente, R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 . Aún más preferiblemente, R^{12} es metilo.

20 En un conjunto de realizaciones, Q se selecciona de 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 5-tiazolil-, pirazinil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 6-metil-3-piridil-, 2-metil-4-tiazolil-, 4-metil-2-tiazolil-, 2-cloro-4-piridil-, 3-piridazinil-, 3-piridazinil-, 2-metil-4-oxazolil- y 4-metil-5-oxazolil-.

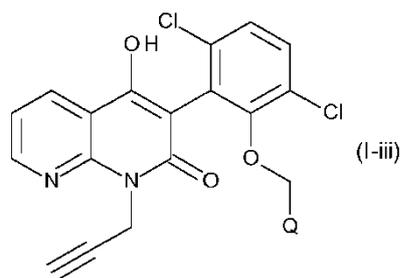
25 En un conjunto de realizaciones particularmente preferido, A_1 es CH o N, A_2 es $C(CH_3)_2$ o NR^4 , en que R^4 es propargilo o difluoroetilo, X es fluoro o cloro y está en *orto* con respecto al resto bicíclico, Y es cloro y está en *orto* con respecto al resto $Q-CH_2O-$, y Q se selecciona de 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 5-tiazolil-, pirazinil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 6-metil-3-piridil-, 2-metil-4-tiazolil-, 4-metil-2-tiazolil-, 2-cloro-4-piridil-, 3-piridazinil-, 3-piridazinil-, 2-metil-4-oxazolil- y 4-metil-5-oxazolil-.

30 En un conjunto de realizaciones particularmente preferido adicional, A_1 es CH o N, A_2 es $C(CH_3)_2$ o NR^4 , en que R^4 es propargilo o difluoroetilo, X es fluoro o cloro y está en *orto* con respecto al resto bicíclico, Y es cloro y está en *orto* con respecto al resto $Q-CH_2O-$, y Q se selecciona de 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-tiazolil-, 4-tiazolil-, 5-tiazolil-, pirazinil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 6-metil-3-piridil-, 2-metil-4-tiazolil-, 4-metil-2-tiazolil-, 2-cloro-4-piridil-, 3-piridazinil-, 3-piridazinil-, 2-metil-4-oxazolil-, 4-metil-5-oxazolil- y 2-cloro-5-tiazolil-.

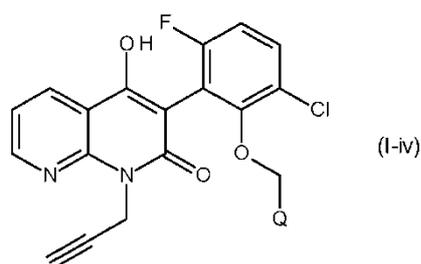
35 Los compuestos en las Tablas 1 a 22 que figuran a continuación ilustran los compuestos de la invención.

Tabla 1:

40 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 1$, la Tabla 1 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-iii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 1. Los compuestos de fórmula (I-iii) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es $C(O)$; y X e Y son cada uno cloro.

**Tabla 2:**

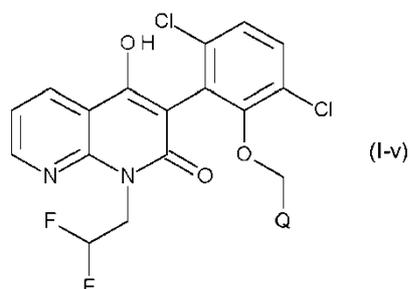
- 5 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 2$, la Tabla 2 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-iv), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 2. Los compuestos de fórmula (I-iv) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es $C(O)$; X es fluoro; e Y es cloro.



10

Tabla 3:

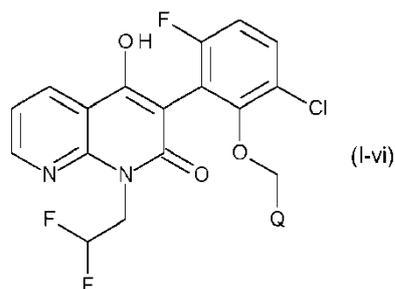
- 15 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 3$, la Tabla 3 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-v), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 3. Los compuestos de fórmula (I-v) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es 2,2-difluoroetilo; A_3 es $C(O)$; y X e Y son cada uno cloro.



20

Tabla 4:

- 25 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 4$, la Tabla 4 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-vi), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 4. Los compuestos de fórmula (I-vi) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es 2,2-difluoroetilo; A_3 es $C(O)$; X es fluoro; e Y es cloro.

**Tabla 5:**

En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 5$, la Tabla 5 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-vii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 5. Los compuestos de fórmula (I-vii) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es $S(O)_2$; y X e Y son cada uno cloro.

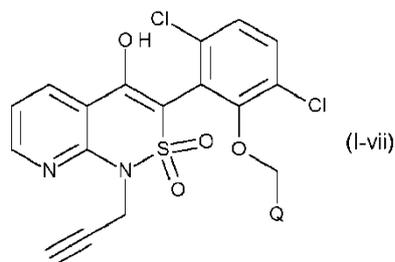


Tabla 6:

En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 6$, la Tabla 6 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-viii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 6. Los compuestos de fórmula (I-viii) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es $S(O)_2$; X es fluoro; e Y es cloro.

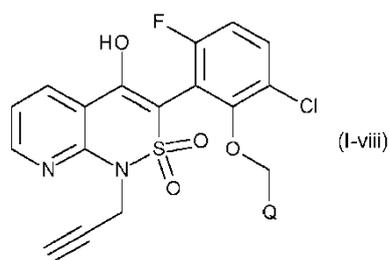


Tabla 7:

En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 7$, la Tabla 7 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-ix), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 7. Los compuestos de fórmula (I-ix) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es $CR^{3a}R^{3b}$; R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo; A_3 es $C(O)$; y X e Y son cada uno cloro.

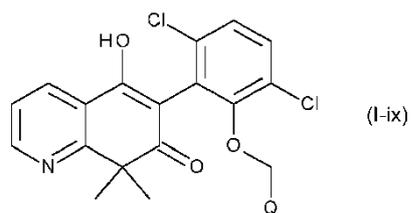


Tabla 8:

En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 8$, la Tabla 8 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-x), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 8. Los compuestos de fórmula (I-x) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es CR^1 ; R^1 y G son cada uno hidrógeno; A_2 es $CR^{3a}R^{3b}$; R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo; A_3 es $C(O)$; X es fluoro; e Y es cloro.

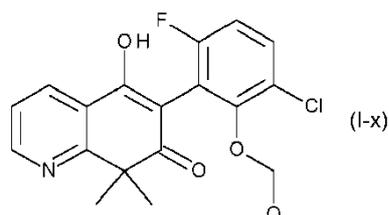
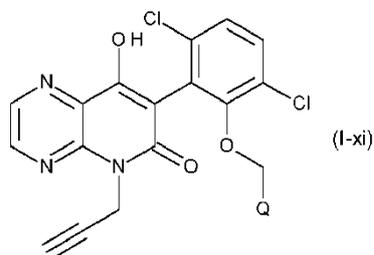
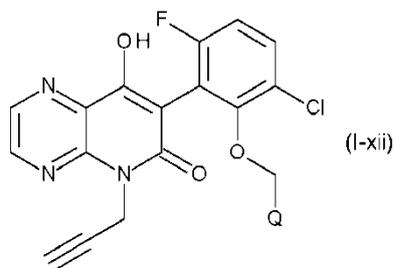


Tabla 9:

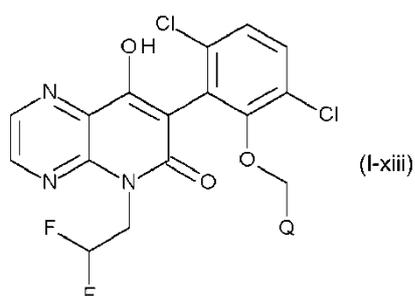
5 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 9$, la Tabla 9 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xi), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 9. Los compuestos de fórmula (I-xi) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es C(O); y X e Y son cada uno cloro.

**Tabla 10:**

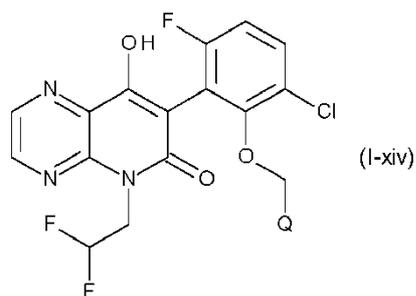
10 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 10$, la Tabla 10 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 10. Los compuestos de fórmula (I-xii) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es C(O); X es fluro; e Y es cloro.

**Tabla 11:**

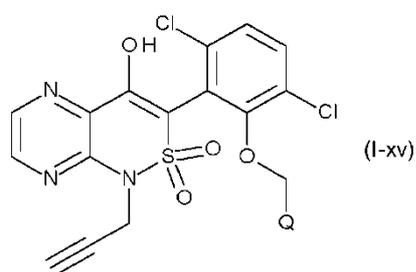
20 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 11$, la Tabla 11 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xiii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 11. Los compuestos de fórmula (I-xiii) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es 2,2-difluoroetilo; A_3 es C(O); y X e Y son cada uno cloro.

**Tabla 12:**

30 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 12$, la Tabla 12 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xiv), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 12. Los compuestos de fórmula (I-xiv) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es 2,2-difluoroetilo; A_3 es C(O); X es fluro; e Y es cloro.

**Tabla 13:**

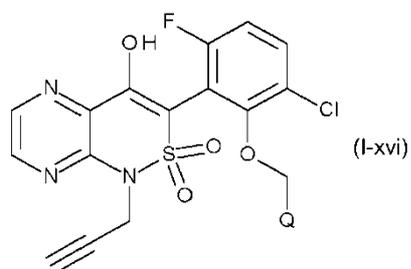
- 5 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 13$, la Tabla 13 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xv), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 13. Los compuestos de fórmula (I-xv) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es $S(O)_2$; y X e Y son cada uno cloro.



10

Tabla 14:

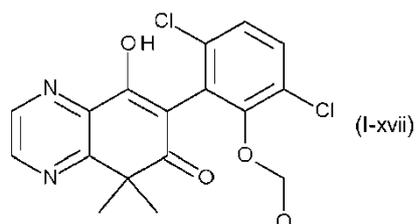
- 15 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 14$, la Tabla 14 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xvi), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 14. Los compuestos de fórmula (I-xvi) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es NR^4 ; R^4 es propargilo; A_3 es $S(O)_2$; X es fluoro; e Y es cloro.



20

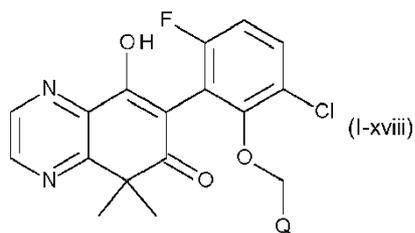
Tabla 15:

- 25 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 15$, la Tabla 15 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xvii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 15. Los compuestos de fórmula (I-xvii) son compuestos de fórmula (I), en que A_1 es N; G es hidrógeno; A_2 es $CR^{3a}R^{3b}$; R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo; A_3 es $C(O)$; y X e Y son cada uno cloro.

**Tabla 16:**

- 30 En la Tabla X que figura a continuación, cuando $X = 16$, la Tabla 16 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xviii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 16. Los compuestos de fórmula (I-xviii) son compuestos de

fórmula (I), en que A₁ es N; G es hidrógeno; A₂ es CR^{3a}R^{3b}; R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo; A₃ es C(O); X es fluoro; e Y es cloro.

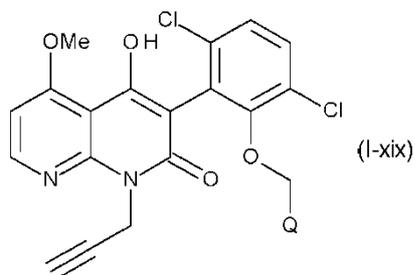


5

Tabla 17:

En la Tabla X que figura a continuación, cuando X = 17, la Tabla 17 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xix), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 17. Los compuestos de fórmula (I-xix) son compuestos de fórmula (I), en que A₁ es CR¹; R¹ es metoxi; G es hidrógeno; A₂ es NR⁴; R⁴ es propargilo; A₃ es C(O); y X e Y son cada uno cloro.

10



15 **Tabla 18:**

En la Tabla X que figura a continuación, cuando X = 18, la Tabla 18 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xx), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 18. Los compuestos de fórmula (I-xx) son compuestos de fórmula (I), en que A₁ es CR¹; R¹ es metoxi; G es hidrógeno; A₂ es NR⁴; R⁴ es propargilo; A₃ es C(O); X es fluoro; e Y es cloro.

20

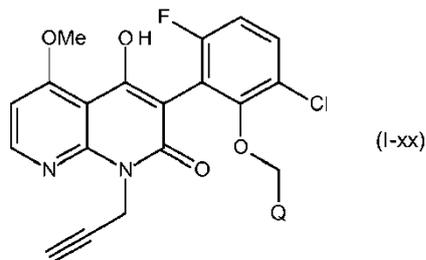


Tabla 19:

25 En la Tabla X que figura a continuación, cuando X = 19, la Tabla 19 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xxi), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 19. Los compuestos de fórmula (I-xxi) son compuestos de fórmula (I), en que A₁ es CR¹; R¹ es metoxi; G es hidrógeno; A₂ es NR⁴; R⁴ es 2,2-difluoroetilo; A₃ es C(O); y X e Y son cada uno cloro.

30

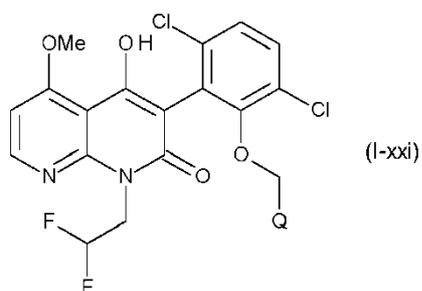
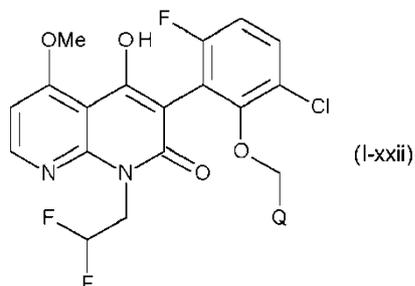
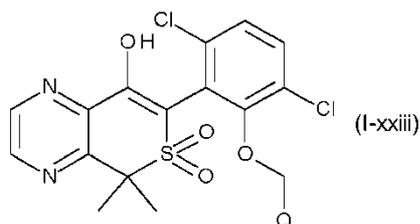


Tabla 20:

5 En la Tabla X que figura a continuación, cuando X = 20, la Tabla 20 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xxii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 20. Los compuestos de fórmula (I-xxii) son compuestos de fórmula (I), en que A₁ es CR¹; R¹ es metoxi; G es hidrógeno; A₂ es NR⁴; R⁴ es 2,2-difluoroetilo; A₃ es C(O); X es fluoro; e Y es cloro.

10 **Tabla 21:**

15 En la Tabla X que figura a continuación, cuando X = 21, la Tabla 21 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xxiii), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 21. Los compuestos de fórmula (I-xxiii) son compuestos de fórmula (I), en que A₁ es N; G es hidrógeno; A₂ es CR^{3a}R^{3b}; R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo; A₃ es S(O)₂; y X e Y son cada uno cloro.

20 **Tabla 22:**

25 En la Tabla X que figura a continuación, cuando X = 22, la Tabla 22 proporciona 20 compuestos de fórmula (I-xxiv), en que Q tiene los valores enumerados en la Tabla 22. Los compuestos de fórmula (I-xxiv) son compuestos de fórmula (I), en que A₁ es N; G es hidrógeno; A₂ es CR^{3a}R^{3b}; R^{3a} y R^{3b} son cada uno metilo; A₃ es S(O)₂; X es fluoro; e Y es cloro.

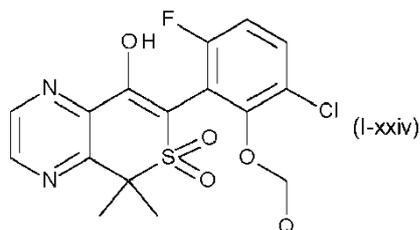
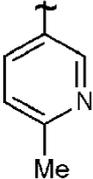
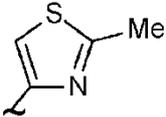
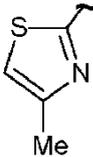
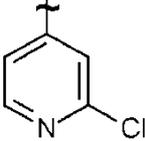
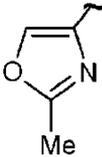
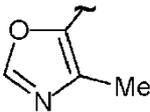
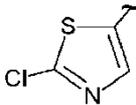
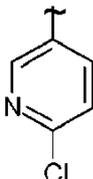


Tabla X

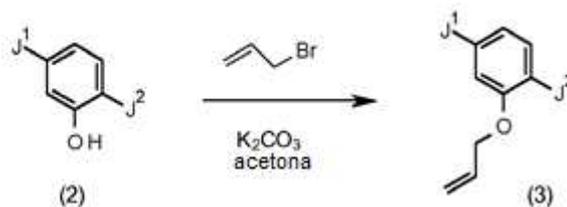
A guión o ~ designa el punto de unión al resto de la molécula	
Comp. N.º	Q
X.01	2-piridilo-
X.02	3-piridilo-
X.03	4-piridilo-
X.04	2-tiazolilo-
X.05	4-tiazolilo-
X.06	5-tiazolilo-

A guión o ~ designa el punto de unión al resto de la molécula	
Comp. N.º	Q
X.07	pirazinilo-
X.08	2-pirimidinilo-
X.09	4-pirimidinilo-
X.10	5-pirimidinilo-
X.11	
X.12	
Comp. N.º	Q
X.13	
X.14	
X.15	3-piridazinilo-
X.16	4-piridazinilo-
X.17	
X.18	
X.19	

A guiñon o ~ designa el punto de unión al resto de la molécula	
Comp. N.º	Q
	
X.20	

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas, en los que los sustituyentes A₁, R⁴ y Q tienen (a menos que se indique explícitamente lo contrario) las definiciones descritas anteriormente en este documento.

5

Esquema 1

10

1. 1) un alil éter de fórmula (3), en que J¹ y J² son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃, se pueden preparar haciendo reaccionar un fenol de fórmula (2) con bromuro de alilo y carbonato de potasio en acetona, a una temperatura entre 0°C y reflujo, como se muestra en el **Esquema 1**. Muchos fenoles de fórmula (2) están disponibles comercialmente [tales como 2,5-diclorofenol o 2-cloro-5-fluoro-fenol] o pueden prepararse mediante métodos conocidos por una persona experta en la técnica.

15

2. 2) Alternativamente, puede prepararse un ejemplo específico de un éter de fórmula (3) tal como se define en 1), a saber, 2-aliloxi-1,4-dicloro-benceno, de acuerdo con J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2001, 1824.

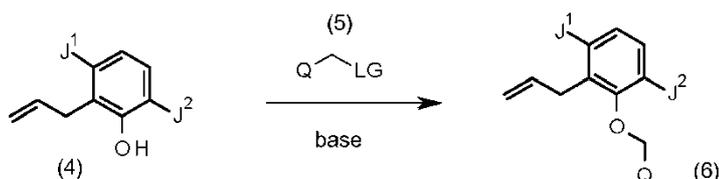
Esquema 2

20

3. 3) Un fenol de fórmula (4), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar calentando un éter de fórmula (3) como se define en 1) en un disolvente [tal como *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilnilina], a una temperatura entre 100°C y 200°C, como se muestra en el **Esquema 2**.

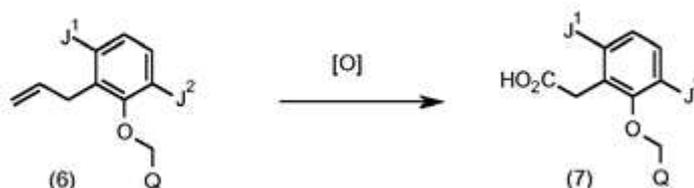
25

Scheme 3



4. 4) Un éter insaturado de fórmula (6), en que J^1 y J^2 son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un fenol de fórmula (4) tal como se define en 3) con un compuesto de fórmula (5), en que LG es un grupo lábil, por ejemplo un haluro [tal como cloruro, bromuro o yoduro], tosilato, mesilato o triflato, en presencia de una base [tal como carbonato de potasio] en un disolvente [tal como acetona o acetonitrilo] y opcionalmente utilizando calentamiento tal como se muestra en el **Esquema 3**. Muchos compuestos de fórmula (5) están disponibles comercialmente [tal como 2-(bromometil)piridina, 3-(bromometil)piridina, 2-cloro-5-clorometil tiazol o 2-(clorometil)-1,3-tiazol] o pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 11**.

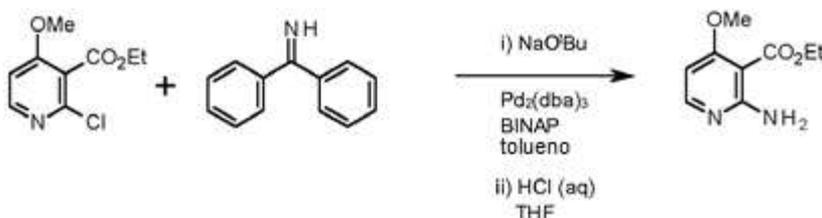
Esquema 4



5. 5) Un ácido carboxílico de fórmula (7), en que J^1 y J^2 son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un éter insaturado de fórmula (6) tal como se define en 4) con un agente oxidante [tal como el tetróxido de rutenio generado *in-situ* a partir de peryodato de sodio y cloruro de rutenio (III)] en un sistema disolvente [que comprende uno o más de acetato de etilo, diclorometano, agua y acetonitrilo] a una temperatura entre 0°C y 50°C , tal como se muestra en el **Esquema 4**.

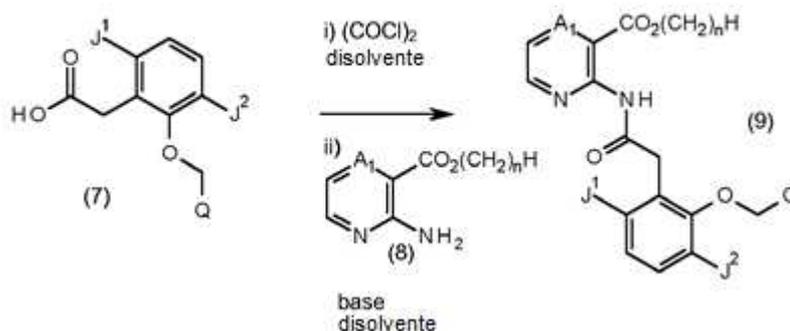
6. 6) Un ácido carboxílico de fórmula (7), en que J^1 y J^2 son como se define en 1) se puede preparar oxidando un éter insaturado de fórmula (6) tal como se define en 4) mediante un proceso de dos etapas, conocido para la persona experta en la técnica como ozonólisis, seguida de oxidación de Pinnick, *vía* un aldehído intermedio.

Scheme 5



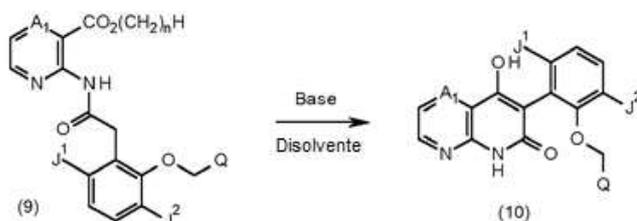
7. 7) 2-amino-4-metoxi-piridin-3-carboxilato de etilo se puede preparar por aminación de 2-cloro-4-metoxi-piridin-3-carboxilato de etilo tal como se muestra en el **Esquema 5**. 2-cloro-4-metoxi-piridin-3-carboxilato de etilo se puede preparar de acuerdo con J. Org. Chem., 2005, 70, 6204, y benzofenona-imina está fácilmente disponible de una diversidad de fuentes comerciales.

Esquema 6



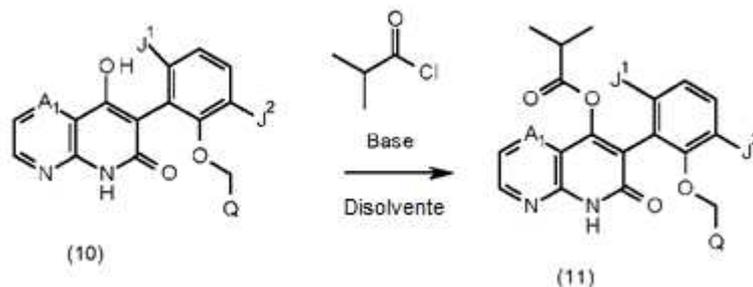
8. 8) Una amida de fórmula (9), en que J¹ y J² son como se define en 1) y n es 1 o 2, puede prepararse activando un ácido carboxílico de fórmula (7) tal como se define en 5) con cloruro de oxalilo en un disolvente [tal como diclorometano o *N,N*-dimetilacetamida], que incluye opcionalmente *N,N*-dimetilformamida como un catalizador, y luego haciendo reaccionar el cloruro de acilo intermedio con compuestos amina de fórmula (8), en que n = 1 o 2, y una base [tal como piridina o trietilamina] en un disolvente [tal como diclorometano o *N,N*-dimetilacetamida] tal como se muestra en el **Esquema 6**. Un ejemplo de un compuesto amina de fórmula (8) es el éster etílico del ácido 2-amino-nicotínico disponible comercialmente. Un ejemplo adicional de un compuesto de fórmula (8) es 3-aminopirazina-2-carboxilato de metilo, preparado de acuerdo con el documento WO2005115986 (A1), 2005 o US5252538 A1, 1993. Un ejemplo adicional de un compuesto de fórmula (8) es 2-amino-4-metoxi-piridina-3-carboxilato de etilo, preparado tal como se muestra en el **Esquema 5**. Los ácidos carboxílicos de fórmula (7) se preparan de acuerdo con el **Esquema 4** o de acuerdo con el **Esquema 16**.

Esquema 7



9. 9) Un compuesto hidroxilado bicíclico de fórmula (10), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar una amida de fórmula (9) tal como se define en 8) con una base [tal como hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio o hidruro de sodio] en un disolvente [tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o tolueno] a una temperatura entre -20°C y 50°C, tal como se muestra en el **Esquema 7**.

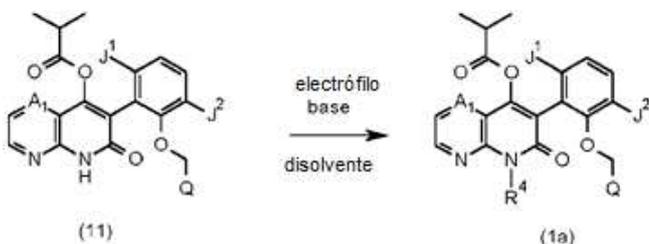
Esquema 9



10. 10) Un éster de fórmula (11), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto hidroxilado bicíclico de fórmula (10) tal como se define en 9) con cloruro de isobutirilo y una base [tal como trietilamina o piridina] en un disolvente [tal como diclorometano, acetonitrilo o

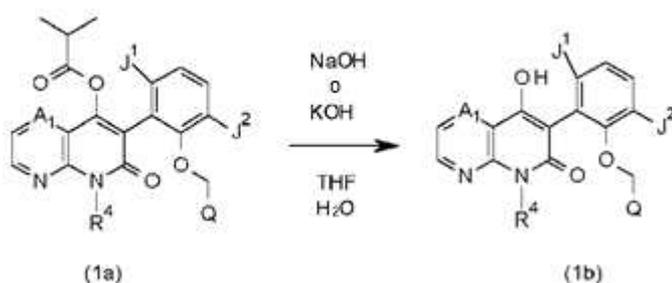
tetrahidrofurano], que incluye opcionalmente 4-dimetilamino-piridina (DMAP) como un catalizador, tal como se muestra en el **Esquema 8**.

Scheme 9



10 11. 11) Un compuesto *N*-alquilado de fórmula (1a), en que J^1 y J^2 son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un éster de fórmula (11) tal como se define en 10) con un agente alquilante electrofílico [tal como bromuro de propargilo o triflato de 2,2-difluoroetilo] y una base [tal como hidruro de sodio, diisopropilamina o carbonato de cesio] en un disolvente [tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida], a una temperatura entre 0°C y 25°C, tal como se muestra en el **Esquema 9**.

Esquema 10



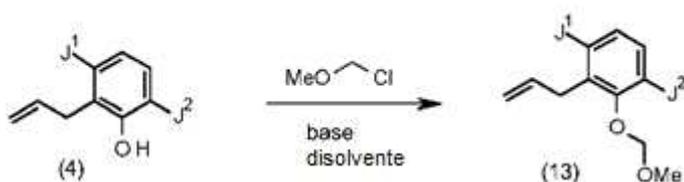
20 12. 12) Un compuesto hidroxilado de fórmula (1b), en que J^1 y J^2 son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto *N*-alquilado de fórmula (1a) tal como se define en 11) con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en tetrahidrofurano acuoso, a una temperatura entre -10°C y 100°C, tal como se muestra en el **Esquema 10**.

Esquema 11



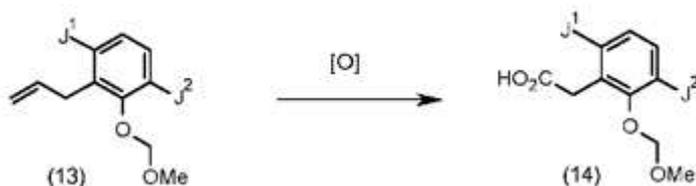
30 13. 13) Bromuros de fórmula (5a) son ejemplos de compuestos de fórmula (5). Se puede preparar un bromuro de fórmula (5a) haciendo reaccionar un compuesto sustituido con metilo de fórmula (12) con un agente bromante [tal como bromo elemental o *N*-bromosuccinimida] en un disolvente [tal como tetracloruro de carbono, bromotetrafluoruro o diclorometano], opcionalmente utilizando calentamiento, que incluye opcionalmente un iniciador de los radicales [tal como peróxido de benzoilo o 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)] y, opcionalmente, irradiando la reacción con luz UV, tal como se muestra en el **Esquema 11**. Muchos compuestos de fórmula sustituidos con metilo (12) están disponibles comercialmente.

Esquema 12



14. 14) Un compuesto de fórmula (13), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un fenol de fórmula (4) tal como se define en 3) con clorometil metil éter y una base [tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio] en un disolvente [tal como tetrahidrofurano o acetona], a una temperatura entre -20 °C y 80 °C, tal como se muestra en el **Esquema 12**.

5

Esquema 13

15. 15) Un ácido de fórmula (14), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (13) tal como se define en 14) con un agente oxidante [tal como el tetróxido de rutenio generado *in-situ* a partir de peryodato de sodio y cloruro de rutenio (III)] en un sistema disolvente [que comprende uno o más de acetato de etilo, diclorometano, agua y acetonitrilo] a una temperatura entre 0 °C y 50 °C, tal como se muestra en el **Esquema 13**.

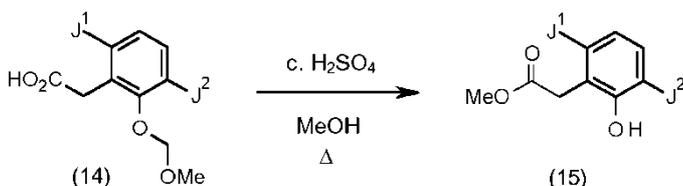
10

16. 16) Un ácido de fórmula (14), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar oxidando un compuesto de fórmula (13) tal como se define en 14) mediante un proceso de dos etapas, conocido para la persona experta en la técnica como ozonólisis, seguida de oxidación de Pinnick, *vía* un aldehído intermedio.

15

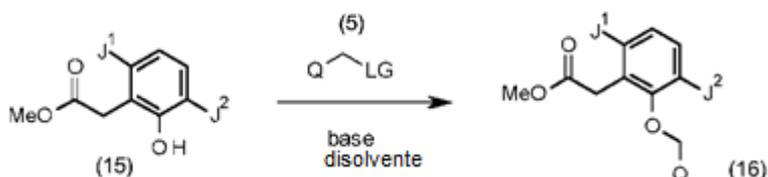
Scheme 14

20



17. 17) Un éster de fórmula (15), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar haciendo reaccionar un ácido de fórmula (14) tal como se define en 15) con metanol y ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura entre 0 °C y el reflujo, tal como se muestra en el **Esquema 14**.

25

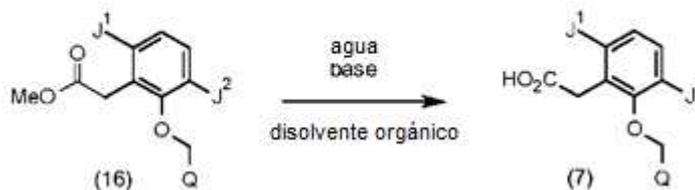
Esquema 15

18. 18) Un compuesto de fórmula (16), en que J¹ y J² son como se define en 1) puede prepararse haciendo reaccionar un éster de fórmula (15) tal como se define en 17) con un compuesto de fórmula (5), en que LG es un grupo lábil, por ejemplo un haluro [tal como cloruro, bromuro o yoduro], tosilato, mesilato o triflato, en presencia de una base [tal como carbonato de potasio] en un disolvente [como acetona o acetonitrilo] y opcionalmente utilizando calentamiento, tal como se muestra en el **Esquema 15**. Muchos compuestos de fórmula (5) están disponibles comercialmente [tal como 2-(bromometil)piridina, 3-(bromometil)piridina, 2-cloro-5-clorometiltiazol o 2-(clorometil)-1,3-tiazol] o pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 11.

30

35

Esquema 16



19. 19) Un ácido carboxílico de fórmula (7), en que J¹ y J² son como se define en 1) se puede preparar hidrolizando un compuesto de fórmula (16) tal como se define en 1) con agua y una base [tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio] en presencia de un disolvente orgánico [tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol], a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, tal como se muestra en el Esquema 16.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse como agentes herbicidas en forma inalterada, pero en general se formulan en composiciones de diversas formas usando adyuvantes de formulación, tales como vehículos, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones pueden estar en diversas formas físicas, por ejemplo, en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, miniesferas efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones de aceite en agua, suspensiones en aceite, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un disolvente orgánico miscible en agua como vehículo), películas poliméricas impregnadas o en otras formas conocidas, por ejemplo, del Manual sobre Desarrollo y Empleo de las Especificaciones de la FAO y la OMS para Plaguicidas, Naciones Unidas, quinta edición, segunda revisión (2010). Formulaciones de este tipo pueden utilizarse directamente o diluidas antes de su uso. Las diluciones pueden prepararse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones pueden prepararse, p. ej., mezclando el ingrediente activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, soluciones, dispersiones o emulsiones. Los ingredientes activos también pueden formularse con otros adyuvantes, tales como sólidos finamente divididos, aceites de vaselina, aceites de origen vegetal o animal, aceites modificados de origen vegetal o animal, disolventes orgánicos, agua, sustancias tensioactivas o combinaciones de los mismos.

Los ingredientes activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un soporte poroso. Esto permite liberar los ingredientes activos en el entorno en cantidades controladas (p. ej., liberación lenta). Las microcápsulas habitualmente tienen un diámetro de 0,1 a 500 micras. Contienen ingredientes activos en una cantidad de aproximadamente 25 a 95 % en peso del peso de la cápsula. Los ingredientes activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida o en forma de una solución adecuada. Las membranas de encapsulación pueden comprender, por ejemplo, cauchos naturales o sintéticos, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros conocidos por la persona experta en la técnica. Como alternativa, pueden formarse microcápsulas muy finas en que el ingrediente activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de sustancia de base, pero las microcápsulas no están en sí mismas encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención son conocidos *per se*. Como soportes líquidos pueden utilizarse: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídridos de ácido, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos de ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, dietilenglicol butil éter, dietilenglicol etil éter, dietilenglicol metil éter, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, dipropilenglicol metil éter, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etilo, etilenglicol, etilenglicol butil éter, etilenglicol metil éter, gamma-butilolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol, ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, propilenglicol metil éter, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, propilenglicol metil éter, dietilenglicol metil éter, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de elevado peso molecular,

tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona y similares.

Soportes sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilita, sílice, arcilla atapulgita, diatomita, caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, cáscaras de nuez molidas, lignina y sustancias similares.

Puede usarse de forma ventajosa un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como en las líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un vehículo antes de su uso. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas y pueden usarse como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos tales como laurilsulfato de dietanolamónio; sales de alquilarilsulfonatos tales como dodecylbencenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquileno/alquifenol tales como etoxilato de nonilfenol; productos de adición de óxido de alquileno-alcohol tales como etoxilato de alcohol tridecílico; jabones tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias tales como cloruro de lauriltrimetilamónio, ésteres de polietilenglicol y ácidos grasos tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono- y dialquifosfato; y también otras sustancias descritas, por ejemplo, en *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).

Adyuvantes adicionales que pueden utilizarse en formulaciones plaguicidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, tintes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes ligeros, auxiliares de mezcla, desespumantes, agentes de formación de complejos, sustancias neutralizantes o modificadoras del pH y tampones, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de la captación, micronutrientes, plastificantes, emolientes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas y fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de dichos aceites o mezclas de tales aceites y derivados de aceites. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención es generalmente de un 0,01 a un 10 %, basada en la mezcla a aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un depósito de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Aditivos de aceite preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo los derivados de metilo, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo de res. Aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo, los ésteres metílicos de ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Se conocen muchos derivados del petróleo del *Compendio de Adyuvantes Herbicidas*, 10ª edición, Southern Illinois University, 2010.

Las composiciones herbicidas generalmente comprenden de un 0,1 a un 99 % en peso, especialmente de un 0,1 a un 95 % en peso, de compuestos de fórmula (I), y de un 1 a un 99,9 % en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferiblemente de un 0 a un 25 % en peso de una sustancia tensioactiva. Las composiciones de la invención generalmente comprenden de un 0,1 a un 99 % en peso, especialmente de un 0,1 a un 95 % en peso, de compuestos de la presente invención, y de un 1 a un 99,9 % en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferiblemente de un 0 a un 25 % en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales se pueden formular preferiblemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación varían dentro de límites amplios y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación, la planta de cultivo, la plaga a controlar, las condiciones climáticas predominantes, y otros factores regidos por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo diana. Como guía general, los compuestos pueden aplicarse a una tasa de 1 a 2000 l/ha, especialmente de 10 a 1000 l/ha.

Formulaciones preferidas pueden tener las siguientes composiciones (% en peso):

Concentrados emulsionables:

ingrediente activo	1 a 95 %, preferiblemente 60 a 90 %
agente tensioactivo:	1 a 30 %, preferiblemente 5 a 20 %
soporte líquido	1 a 80 %, preferiblemente 1 a 35 %

Polvos espolvoreables

ingrediente activo:	0,1 a 10 %, preferiblemente 0,1 a 5 %
soporte sólido:	99,9 a 90 %, preferiblemente 99,9 a 99 %

Concentrados en suspensión:

ingrediente activo	5 a 75 %, preferiblemente 10 a 50 %
agua:	94 a 24 %, preferiblemente 88 a 30 %
agente tensioactivo:	1 a 40 %, preferiblemente 2 a 30 %

Polvos humectables:

ingrediente activo	0,5 a 90 %, preferiblemente 1 a 80 %
agente tensioactivo:	0,5 a 20 %, preferiblemente 1 a 15 %
soporte sólido:	5 a 95 %, preferiblemente 15 a 90 %

Gránulos:

ingrediente activo:	0,1 a 30 %, preferentemente 0,1 a 15 %
soporte sólido:	99,5 a 70 %, preferiblemente 97 a 85 %

5 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención adicionalmente pero sin limitarla:

Polvos humectables	a)	b)	c)
ingredientes activos	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
éter de fenol y polietilenglicol (7-8 moles de óxido de etileno)	-	2 %	-
ácido silícico muy dispersado	5 %	10 %	10 %
Caolín	62 %	27 %	-

La combinación se mezcla a fondo con los adyuvantes y la mezcla se tritura a fondo en un molino adecuado, proporcionando polvos humectables que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de la concentración deseada.

Polvos para el tratamiento de semillas en seco	a)	b)	c)
ingredientes activos	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silícico muy dispersado	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
Talco	-		20%

10 La combinación se mezcla a fondo con los adyuvantes y la mezcla se tritura a fondo en un molino adecuado, proporcionando polvos que pueden utilizarse directamente para el tratamiento de las semillas.

Concentrado emulsionable

ingredientes activos	10 %
éter de octilfenol y polietilenglicol	3 %
(4-5 moles de óxido de etileno)	
dodecibencenosulfonato de calcio	3 %
aceite de ricino poliglicol éter (35 moles de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %

mezcla de xilenos	50 %
-------------------	------

Emulsiones de cualquier dilución requerida, que se puede utilizar en la protección de las plantas, se pueden obtener de este concentrado por dilución con agua.

Polvos espolvoreables	a)	b)	c)
Ingredientes activos	5 %	6 %	4 %
Talco	95 %	-	-
Caolín	-	94 %	-
carga mineral	-	-	96 %

- 5 Se obtienen polvos listos para usar mezclando la combinación con el vehículo y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Estos polvos también se pueden utilizar para recubrimientos secos para semillas.

Gránulos extrusores

Ingredientes activos	15 %
lignosulfonato de sodio	2 %
carboximetilcelulosa	1 %
Caolín	82 %

- 10 La combinación se mezcla y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extrude y luego se seca en una corriente de aire.

Gránulos recubiertos

Ingredientes activos	8 %
polietilenglicol (peso mol. 200)	3 %
Caolín	89 %

- 15 La combinación finamente molida se aplica uniformemente, en un mezclador, al caolín humedecido con polietilenglicol. De esta forma se obtienen gránulos recubiertos que no generan polvo.

Concentrado en suspensión

ingredientes activos	40 %
propilenglicol	10 %
éter de nonilfenol y polietilenglicol (15 moles de óxido de etileno)	6 %
Lignosulfonato de sodio	10 %
carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de emulsión al 75% en agua)	1 %
Agua	32 %

- 20 La combinación finamente molida se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Utilizando estas diluciones, las plantas vivas así como el material de propagación vegetal pueden tratarse y protegerse contra la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

25 Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

ingredientes activos	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de butanol OP/OE	2 %
Triestirenofenol con 10-20 moles de OE	2 %

1,2-benzisotiazolin-3-ona (en forma de emulsión al 20% en agua)	0,5 %
pigmento monoazo sal de calcio	5 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	0,2 %
Agua	45,3 %

La combinación finamente molida se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Utilizando estas diluciones, las plantas vivas así como el material de propagación vegetal pueden tratarse y protegerse contra la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

Suspensión de Cápsulas de Liberación Lenta

Se mezclan 28 partes de la combinación con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de mezcla de diisocianato de tolueno/polimetileno-polifenilisocianato (8:1). Esta mezcla se emulsiona en una mezcla de 1,2 partes de poli(alcohol vinílico), 0,05 partes de un antiespumante y 51,6 partes de agua hasta que se consigue el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2,8 partes de 1,6-diaminohexano en 5,3 partes de agua. Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización. La suspensión de cápsulas obtenida se estabiliza añadiendo 0,25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de la suspensión de la cápsula contiene 28% de los ingredientes activos. El diámetro medio de la cápsula es de 8-15 micras. La formulación resultante se aplica a las semillas en forma de una suspensión acuosa en un aparato adecuado para ese propósito.

La composición de la presente puede comprender además al menos un plaguicida adicional. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en combinación con otros herbicidas o reguladores del crecimiento de las plantas. En una realización preferida, el plaguicida adicional es un herbicida y/o un protector para herbicidas.

Por tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con uno o más herbicidas distintos para proporcionar diversas mezclas herbicidas. Ejemplos específicos de dichas mezclas incluyen (en las que "I" representa un compuesto de fórmula (I)): - I + acetoclor; I + acifluorfén-sodio; I + aclonifén; I + alaclor; I + aloxidim; I + ametrina; I + amicarbazona; I + amidosulfurón; I + aminociclopiraclor; I + aminopirialid; I + amitrol; I + asulam; I + atrazina; I + bensulfurón-metilo; I + bentazona; I + biciclopirona; I + bifenox; I + bispiribac-sodio; I + bromacil; I + bromoxinil; I + butafenacil; I + cafenstrol; I + carfentrazona-etilo; I + clorimurón-etilo; I + clorotolurón; I + cinosulfurón; I + cletodim; I + clodinafop-propargilo; I + clomazona; I + clopiralid; I + cihalofop-butilo; I + 2,4-D (incluyendo la sal de colina y éster 2-etilhexílico del mismo); I + daimurón; I + desmedifam; I + dicamba (incluyendo las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + diclofop-metilo; I + difenzoquat; I + diflufenacil; I + diflufenzopir; I + dimetaclor; I + dimetenamid-P; I + dibromuro de diquat; I + diurón; I + esprocarb; I + etofumesato; I + fenoxaprop-P-etilo; I + fenquintona; I + flazasulfurón; I + florasulam; I + fluazifop-P-butilo; I + flucarbazona-sodio; I + flufenacet; I + flumetralín; I + flumetsulam; I + flumioxazina; I + flupirsulfurón-metilo-sodio; I + fluroxipir-meptilo; I + flutiacet-metilo; I + fomesafén; I + foramsulfurón; I + glufosinato (incluyendo la sal de amonio del mismo); I + glifosato (incluyendo las sales de diamonio, isopropilamonio y potasio del mismo); I + halauxifén-metilo; I + halosulfurón-metilo; I + haloxifop-metilo; I + hexazinona; I + imazamox; I + imazapic; I + imazapir; I + imazaquin; I + imazetapir; I + indaziflam; I + yodosulfurón-metilo-sodio; I + iofensulfurón; I + iofensulfurón-sodio; I + ioxinil; I + ipfencarbazona; I + isoxabén; I + isoxaflutol; I + lactofén; I + linurón; I + mecoprop-P; I + mefenacet; I + mesosulfurón; I + mesosulfurón-metilo; I + mesotriona; I + metamitrón; I + metobromurón; I + metolaclor; I + metoxurón; I + metribuzina; I + metsulfurón; I + molinato; I + napropamida; I + nicosulfurón; I + norflurazón; I + ortosulfamurón; I + oxadiargil; I + oxadiazón; I + oxifluorfén; I + dicloruro de paraquat; I + pendimetalina; I + penoxsulam; I + fenmedifam; I + picloram; I + picolinafén; I + pinoxadén; I + pretilaclor; I + primisulfurón-metilo; I + prodiamina; I + prometrín; I + propaclor; I + propanil; I + propaquizafop; I + profam; I + propizamida; I + prosulfocarb; I + prosulfurón; I + pirasulfotol; I + pirazolinato; I + pirazosulfurón-etilo; I + piribenzoxim; I + piridato; I + piritalid; I + piritiobac-sodio; I + piroxasulfona; I + piroxulam; I + quinclorac; I + quizalofop-P-etilo; I + rimsulfurón; I + saflufenacil; I + setoxidim; I + S-metolacloro; I + sulcotriona; I + sulfentrazona; I + tebutiurón; I + tefuriltriona; I + tembotriona; I + terbutilazina; I + terbutrín; I + tiencarbazona; I + tifensulfurón; I + tiafenacil; I + tolpiralato; I + topamezona; I + tralcoxidim; I + triafamona; I + triasulfurón; I + tribenurón-metilo; I + triclopir; I + trifloxisulfurón-sodio; I + trifludimoxazín y tritosulfurón.

Ejemplos especialmente preferidos de dichas mezclas incluyen: - I + ametrina; I + atrazina; I + biciclopirona; I + butafenacil; I + clorotolurón; I + clodinafop-propargilo; I + clomazona; I + 2,4-D (incluyendo la sal de colina y éster 2-etilhexílico del mismo); I + dicamba (incluyendo las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + dimetaclor; I + dibromuro de diquat; I + fluazifop-P-butilo; I + flumetralín; I + fomesafén; I + glufosinato-amonio; I + glifosato (incluyendo las sales de diamonio, isopropilamonio y potasio del mismo); I + mesotriona; I + molinato; I + napropamida; I + nicosulfurón; I +

dicloruro de paraquat; I + pinoxadén; I + pretilaclor; I + primisulfurón-metilo; I + prometrín; I + prosulfocarb; I + prosulfurón; I + piridato; I + piriftalid; I + pirazolinato, I + S-metolacloro; I + terbutilazina; I + terbutrín; I + tralcoxidim; I + triasulfurón y I + trifloxisulfurón-sodio.

5 Productos de mezcla de herbicidas preferidos para el control de malas hierbas en cereales (especialmente trigo y/o cebada) incluyen: - I + amidosulfurón; I + aminopirialid; I + bromoxinil; I + carfentrazona-etilo; I + clorotolurón; I + clodinafop-propargilo; I + clopiralid; I + 2,4-D (incluyendo la sal de colina y éster 2-etilhexílico del mismo); I + dicamba (incluyendo las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + difenzoquat; I + diflufenicán; I + fenoxaprop-P-etilo; I + florasulam; I + flucarbazona-sodio; I + flufenacet; flupirsulfurón-metilo-sodio; I + fluoxipir-meptilo; I + halauxifén-metilo; I + yodosulfurón-metilo-sodio; I + iofensulfurón; I + iofensulfurón-sodio; I + mesosulfurón; I + mesosulfurón-metilo; I + metsulfurón; I + pendimetalina; I + pinoxadén; I + prosulfocarb; I + pirasulfotol; I + piroxasulfona; I + piroxsulam; I + topramezona; I + tralcoxidim; I + triasulfurón y I + tribenurón-metilo.

15 Productos de mezcla de herbicidas preferidos para el control de malas hierbas en maíz incluyen:- I + acetoclor; I + alaclor; I + atrazina; I + biciclopirona; I + 2,4-D (incluyendo la sal de colina y éster 2-etilhexílico del mismo); I + dicamba (incluyendo las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + diflufenzopir; I + dimetenamid-P; I + flumioxazina; I + flutiacet-metilo; I + foramsulfurón; I + glufosinato (incluyendo la sal de amonio del mismo); I + glifosato (incluyendo las sales de diamonio, isopropilamonio y potasio del mismo); I + isoxaflutol; I + mesotriona; I + nicosulfurón; I + primisulfurón-metilo; I + prosulfurón; I + piroxasulfona; I + rimsulfurón; I + S-metolaclor, I + terbutilazina; I + tembotriona; I + tiencarbazona e I + tifensulfurona.

25 Productos de mezcla de herbicidas preferidos para el control de malas hierbas en arroz incluyen: - I + 2,4-D; I + sal de 2,4-D colina; I + éster 2,4-D-2-etilhexílico; I + bensulfuron-metilo; I + bispiribac-sodio; I + cafenstrol; I + cinosulfurona; I + clomazona; I + cihalofop-butilo I + daimuron; I + dicamba (incluyendo el aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + esprocarb; I + fenoxaprop-P-etilo; I + florasulam; I + halauxifén-metilo; I + halosulfurón-metilo; I + iofensulfurón; I + ipfencarbazona; I + mefenacet; I + mesotriona; I + metsulfurón; I + molinato; I + ortosulfamurón; I + oxadiargil; I + oxadiazón; I + pendimetalina; I + penoxsulam; I + pretilaclor; I + pirazolinato, I + pirazosulfurón-etilo; I + piribenzoxim; I + piriftalid; I + quinclorac; I + tefuriltriona; I + triafamona y I + triasulfurón.

35 Mezclas de herbicidas preferidas para el control de malas hierbas en soja incluyen: - I + acifluorfen-sodio; I + ametrina; I + atrazina; I + bentazona; I + biciclopirona; I + bromoxinil; I + carfentrazona-etilo; I + clorimurón-etilo; I + cletodim; I + clomazona; I + 2,4-D (incluyendo la sal de colina y éster 2-etilhexílico del mismo); I + dicamba (incluyendo las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + dibromuro de diquat; I + diurón; I + fenoxaprop-P-etilo; I + fluazifop-P-butilo; I + flufenacet; I + flumioxazina; I + fomesafén; I + glufosinato (incluyendo la sal de amonio del mismo); I + glifosato (incluyendo las sales de diamonio, isopropilamonio y potasio del mismo); I + imazetapir; I + lactofén; I + mesotriona; I + metolaclor; I + metribuzina; I + nicosulfurón; I + oxifluorfen; I + dicloruro de paraquat; I + pendimetalina; I + piroxasulfona; I + quizalofop-P-etilo; I + saflufenacil; I + setoxidim; I + S-metolacloro e I + sulfentrazona.

45 Los participantes de la mezcla del compuesto de fórmula (I) también pueden estar en forma de ésteres o sales tal como se menciona, por ejemplo, en The Pesticide Manual, Decimocuarta Edición, British Crop Protection Council, 2006.

50 El compuesto de fórmula (I) también se puede utilizar en mezclas con otros agentes agroquímicos, tales como fungicidas, nematicidas o insecticidas, ejemplos de los cuales se dan en The Pesticide Manual.

La proporción de mezcla del compuesto de fórmula (I) al compañero de mezcla es preferiblemente de 1: 100 a 1000:1.

55 Las mezclas pueden usarse ventajosamente en las formulaciones mencionada anteriormente (en cuyo caso el "ingrediente activo" se refiere a la mezcla respectiva de compuesto de fórmula I con el participante de la mezcla).

60 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también pueden combinarse con protectores para herbicidas. Combinaciones preferidas (en donde "I" representa un compuesto de Fórmula (I)) incluyen: -I + benoxacor I + cloquintocet-mexilo; I + ciprosulfamida; I + diclormid; I + fenclorazol-etilo; I + fenclorim; I + fluxofenim; I + furilazol I + isoxadifen-etilo I + mefenpir-dietilo; I + N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida y I + oxabetrinil.

65 Particularmente preferidas son mezclas de un compuesto de Fórmula I con ciprosulfamida, isoxadifeno-etilo, cloquintocet-mexilo y/o N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida.

Los protectores del compuesto de fórmula (I) también pueden estar en forma de ésteres o sales, como se menciona, por ejemplo, en *The Pesticide Manual*, 14.^a edición (BCPC), 2006. La referencia a cloquintocet-mexilo también se aplica a una sal de litio, sodio potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, amonio, amonio cuaternario, sulfonio o fosfonio de los mismos, tal como se describe en el documento WO 02/34048, y la referencia a fenclorazol-etilo también se aplica a fenclorazol, etc.

Preferiblemente, la proporción de mezcla del compuesto de fórmula (I) al protector es de 100:1 a 1:10, especialmente de 20:1 a 1:1.

Las mezclas pueden utilizarse ventajosamente en las formulaciones arriba mencionadas (en cuyo caso "ingrediente activo" se refiere a la mezcla respectiva de compuesto de fórmula (I) con el protector).

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención son útiles como herbicidas. La presente invención, por lo tanto, comprende además un método para controlar plantas indeseadas, que comprende aplicar a dichas plantas o a un emplazamiento que las comprende, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición herbicida que contiene dicho compuesto. 'Controlar' significa matar, reducir o retrasar el crecimiento o prevenir o reducir la germinación. Generalmente, las plantas que se tienen que controlar son plantas no deseadas (malas hierbas). 'Emplazamiento' significa el área en la cual las plantas están creciendo o crecerán.

Las tasas de aplicación de los compuestos de fórmula (I) pueden variar dentro de amplios límites y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (antes o después del brote; recubrimiento de semillas; aplicación en el surco de la semilla; sin aplicación de labranza, etc.), la planta de cultivo, la o las malas hierbas a controlar, las condiciones climáticas que predominan y otros factores regidos por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo diana. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se aplican generalmente a una tasa de 10 a 2000 g/ha, especialmente de 50 a 1000 g/ha.

La aplicación se realiza generalmente pulverizando la composición, normalmente mediante un pulverizador montado en un tractor para áreas grandes, pero también se pueden utilizar otros métodos tales como espolvoreo (para polvos), goteo o empapado.

Las plantas útiles en las que puede usarse la composición de acuerdo con la invención incluyen cultivos tales como cereales, por ejemplo, cebada y trigo, algodón, colza oleaginosa, girasol, maíz, arroz, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar y pasto.

Las plantas de cultivo también pueden incluir árboles, tales como árboles frutales, palmeras, cocoteros u otros frutos secos. También se incluyen vides tales como uvas, arbustos frutales, plantas frutales y hortalizas.

Debe entenderse que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a los herbicidas o clases de herbicidas (p. ej., inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCasa y HPPD) por métodos convencionales de mejora genética o por ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, por métodos convencionales de mejora genética es la colza de verano (canola) Clearfield®. Ejemplos de cultivos que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, por ejemplo, variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®. En un aspecto particularmente preferido, la planta de cultivo se ha manipulado para que sobre-exprese el homogenizado solanesiltransferasa como se muestra en, por ejemplo, el documento WO 2010/029311.

También debe entenderse que los cultivos son aquellos que se han modificado para que sean resistentes a insectos nocivos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, el maíz Bt (resistente al barrenador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también patatas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). toxina Bt es una proteína que se forma de modo natural por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*. Ejemplos de toxinas, o plantas transgénicas que pueden sintetizar dichas toxinas, se describen en los documentos EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 y EP-A-427 529. Ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican resistencia a un insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexcta®. Los cultivos de plantas y el material seminal de los mismos pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación por insectos (eventos transgénicos "acumulados"). Por ejemplo, las semillas pueden tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida y a la vez ser tolerantes a glifosato.

También debe entenderse que los cultivos incluyen aquellos que se obtienen por métodos convencionales de mejora genética o ingeniería genética y que contienen los llamados rasgos de salida (p. ej., estabilidad al almacenamiento mejorada, mayor valor nutricional y sabor mejorado).

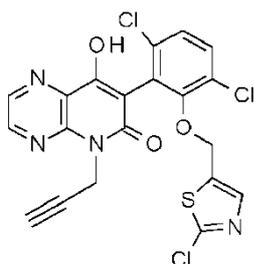
Otras plantas útiles incluyen pasto, por ejemplo, en campos de golf, praderas, parques y arcenes, o que se cultivan comercialmente para obtener césped, y plantas ornamentales tales como flores o arbustos.

5 Los compuestos de fórmula I y composiciones de la invención típicamente pueden usarse para controlar una amplia diversidad de especies de malas hierbas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Ejemplos de especies monocotiledóneas que típicamente se pueden controlar incluyen *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi* y *Sorghum bicolor*. Ejemplos de especies dicotiledóneas que se pueden controlar incluyen *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euphorbia heterophylla*, *Galium aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum convolvulus*, *Sida spinosa*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Veronica persica* y *Xanthium strumarium*. Malas hierbas también pueden incluir plantas que pueden considerarse plantas de cultivo pero que crecen fuera de un área de cultivo ('escapes'), o que crecen a partir de semillas sobrantes de una siembra previa de un cultivo diferente ('voluntarios'). Dichos voluntarios o escapes pueden ser tolerantes a otros herbicidas determinados.

Diversos aspectos y realizaciones de la presente invención se ilustrarán ahora en mayor detalle a modo de ejemplo. Se apreciará que se pueden realizar modificaciones de los detalles sin alejarse del alcance de la invención.

20 EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

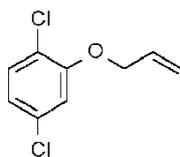
Ejemplo 1 Preparación de 7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-8-hidroxi-5-prop-2-ynil-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona



25

1.1 2-aliloxi-1,4-dicloro-benceno

30 A una solución agitada de 2,5-diclorofenol (50 g, 307 mmol) en acetona (300 mL) bajo N₂ se añadió carbonato de potasio (42,4 g, 337 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromuro de alilo (41 g, 337 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetona (300 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-aliloxi-1,4-dicloro-benceno en forma de un aceite amarillo (60 g, 96%), que progresó sin purificación adicional.

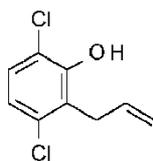


35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,27 (d, J=8,3, 1 H,), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,09-5,99 (m, 1 H), 5,46 (d, J=17,3, 1H), 5,33 (d, J=10,6, 1H), 4,59 (d, J=4,9, 2H).

40 1.2 2-alil-3,6-dicloro-fenol

45 Una solución agitada de 2-aliloxi-1,4-dicloro-benceno (60 g, 295 mmol) en *N,N*- dimetilnilina (200 ml) se calentó a una temperatura entre 190 °C y 200 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico al 30 % (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico al 30 % (100 ml x 4), seguido de agua y finalmente salmuera. Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 2-alil-3,6-dicloro-fenol (58 g, 96 %).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 9,69 (s, 1 H), 7,27 (d, J=8,6, 1H), 6,96 (d, J=8,6, 1 H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,05-4,91 (m, 2H), 3,5 (d, J=6, 2H).

5

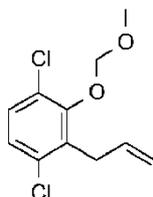
1.3 2-allyl-1,4-dicloro-3-(metoximetoxi)benceno

Se suspendió hidruro de sodio seco (15 g, al 60 % en aceite mineral, 369 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. 2-allyl-3,6-dicloro-fenol (50 g, 246 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (250 mL) y se añadió gota a gota a la suspensión de hidruro de sodio durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó agitar luego a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Luego se añadió clorometil metil éter (56 ml, 59 g, 739 mmol) a lo largo de 30 min y la reacción se agitó durante 2 h adicionales.

10

15

La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio 0,1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con hidróxido de sodio 0,1 M, luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-allyl-1,4-dicloro-3-(metoximetoxi)benceno (55 g, 90 %).



20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,20 (d, J=8,6, 1H), 7,11 (d, J=8,6, 1H), 5,99-5,89 (m, 1H), 5,09-4,99 (m, 4H), 3,63 (s, 5H).

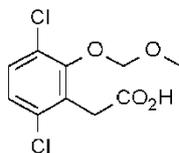
25

1.4 Ácido 2-[3,6-dicloro-2-(metoximetoxi)fenil]acético

En un matraz de reacción de 10 L, una mezcla de 2-allyl-1,4-dicloro-3-(metoximetoxi)benceno (55 g, 223 mmol), diclorometano (680 ml), acetonitrilo (680 ml) y agua (1000 ml) se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo-sal. Se añadió cloruro de rutenio (III) (8,7 g, 33,4 mmol) a la mezcla bifásica agitada. Se añadió lentamente peryodato de sodio (338 g, 1,11 mol) en pequeños lotes, manteniendo la temperatura de la masa de reacción por debajo de 5 °C (se observó una exotermia de entre 10 °C y 12 °C). La masa de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla se filtró a través de celite y luego se separó en fases. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (3 x 1000 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de metabisulfito de sodio (3 x 500 ml) y luego con salmuera (500 ml). La evaporación *in vacuo* proporcionó ácido 2-[3,6-dicloro-2-(metoximetoxi)fenil]acético (50 g, 84%) con una pureza aceptable.

30

35



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,28 (d, J=8,6, 1H), 7,14 (d, J=8,6, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,59 (s, 3H).

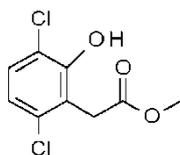
1.5 2-(3,6-Dicloro-2-hidroxi-fenil)acetato de metilo

Ácido 2-[3,6-dicloro-2-(metoximetoxi)fenil]acético (50 g, 189 mmol) en metanol (450 mL) se agitó a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico conc. (4 mL) a la solución metanólica a lo largo de un período de 20 min. La masa de reacción se calentó luego lentamente a reflujo durante un período de 3 h. La reacción se controló por cromatografía en capa fina y cuando se consideró completa, el metanol se destiló a presión reducida y el residuo se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Los componentes orgánicos se concentraron para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó por trituración con acetato de etilo-hexano para obtener 2-(3,6-dicloro-2-hidroxifenil)acetato de metilo (32 g, 72 %) en forma de un sólido blanquecino.

40

45

50



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,19 (d, J=8,7, 1H), 6,94 (d, J=8,6, 1H), 6,14 (s a, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

5

1.6 2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acetato de metilo

A una solución agitada de 2-(3,6-dicloro-2-hidroxi-fenil)acetato de metilo (15 g, 63,8 mmol) en acetona (450 mL) se añadió carbonato de potasio (13,2 g, 95,7 mmol). Se añadió gota a gota 2-cloro-5-clorometiltiazol (11,8 g, 70,2 mmol) en acetona (450 mL). Después de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía de resolución instantánea en columna dio 2-[3,6-dicloro-2 - [(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acetato de metilo (14,5 g, 62 %).

10



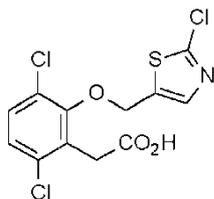
15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,51 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,6, 1H), 7,17 (d, J=8,7, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

1.7 Ácido 2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acético

A una solución agitada de 2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acetato de metilo (14,5 g, 39,6 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL) y agua (75 mL) se añadió hidróxido de litio monohidrato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los componentes orgánicos se evaporaron a presión reducida y el residuo acuoso se acidificó con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3), los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener ácido 2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acético (12 g, 86 %).

25



30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 12,67 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,7, 1H), 7,36 (d, J=8,6, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,75 (s, 2H).

1.8 3-[[2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acetil]amino]pirazina-2-carboxilato de metilo

Una solución agitada de ácido 2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acético (1,00 g, 2,84 mmol, 1 eq.) en diclorometano (10 mL) con *N,N*-dimetilformamida (0,05 mL) y se enfría en un baño de agua con hielo. Se añadió cloruro de oxalilo (0,5 mL, 5,96 mmol, 2,1 eq.) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

35

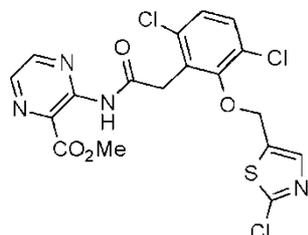
40

La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se redisolvió en diclorometano (10 mL). Por separado, se disolvió 3-aminopirazina-2-carboxilato de metilo (369 mg, 2,41 mmol, 0,85 eq.) en diclorometano (10 mL) y piridina (0,6 mL, 8,52 mmol, 3 eq.) y se enfrió a 0 °C. La solución de cloruro de ácido se añadió gota a gota a la solución de amina, con agitación, a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

45

La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y finalmente salmuera. Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para dar un residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna de resolución instantánea dio un producto impuro que se trituró con éter al 20% en hexano para obtener 3-[[2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acetil]amino]pirazina-2-carboxilato de metilo (770 mg, 55 %) en forma de un sólido blanquecino.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ : 10,88 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,6$, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

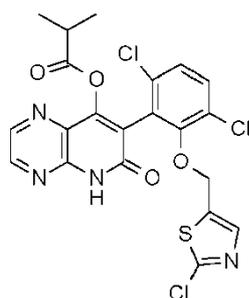
1.9 2-metilpropanoato de 7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-6-oxo-5H-pirido[2,3-b]pirazin-8-ilo]

A una solución agitada de 3-[[2-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]acetil]amino]pirazina-2-carboxilato de metilo (670 mg, 1,37 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (13 mL) se añadió hexametildisilazida de litio 1 M (4,1 mL, 4,1 mmol, 3 eq.) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h.

La reacción se enfrió en un baño de hielo y se enfrió bruscamente con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-8-hidroxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona (600 mg, 96 %).

A una solución agitada de 7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-8-hidroxi-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona (680 mg, 1,4 mmol, 1 eq.) en diclorometano (5 mL) se añadió piridina (0,18 mL, 2,24 mmol, 1,5 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina [DMAP] (18 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató con cloruro de isobutirilo (0,2 mL, 2,1 mmol, 1,4 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h.

La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, agua y finalmente salmuera. Los componentes orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea para obtener 2-metilpropanoato de [7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-6-oxo-5H-pirido[2,3-b]pirazin-8-ilo] (300 mg, 38%).

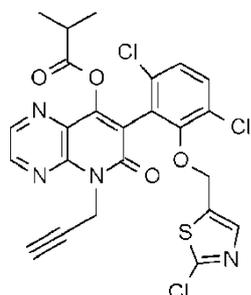


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ : 10,99 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,7$, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,7$, 1H), 5,11-5,04 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,13 (d, $J=6,9$, 6H).

1.10 2-metilpropanoato de [7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-6-oxo-5-prop-2-inil-pirido[2,3-b]pirazin-8-ilo]

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (13 mg, disperso en aceite al 60 %, 0,31 mmol, 1,1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se añadió una solución de 2-metilpropanoato de [7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-6-oxo-5H-pirido[2,3-b]pirazin-8-ilo] (150 mg, 0,285 mmol, 1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió bromuro de propargilo (0,04 mL, 0,49 mmol, 1,7 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales.

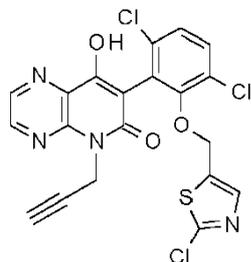
5 La mezcla de reacción se enfrió luego a 0 °C y se enfrió bruscamente con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (x 2). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo bruto. La purificación por cromatografía en columna de resolución instantánea proporcionó 2-metilpropanoato de [7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-6-oxo-5-prop-2-inil-pirido[2,3-b]pirazin-8-ilo] (105 mg, 65%) en forma de una goma amarilla.



10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,6, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,32-5,21 (m, 2H), 5,11-5,03 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,14-1,12 (m, 6H).

1.11 7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-8-hidroxi-5-prop-2-inil-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona

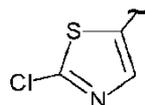
15 A una solución agitada de 2-metilpropanoato de [7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-6-oxo-5-prop-2-inil-pirido[2,3-b]pirazin-8-ilo] (500 mg, 0.887 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (4 mL) y agua (4mL) a 0 °C se añadió hidróxido de potasio (75 mg, 1,33 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se acidificó luego con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna de resolución instantánea proporcionó [7-[3,6-dicloro-2-[(2-clorotiazol-5-il)metoxi]fenil]-8-hidroxi-5-prop-2-inil-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona (290 mg, 66 %) en forma de un sólido amarillo claro.



25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 12,02 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,6, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 5,14-5,01 (m, 4H), 3,13 (s, 1H).

30 **Tabla 23** Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I), en donde A₂ es NR⁴, A₃ es C(O), G es hidrógeno, X es Cl y está en *orto* con respecto al resto bicíclico, Y es Cl y está en *orto* con respecto al resto Q-CH₂O-, y Q es

35



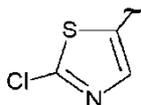
en donde ~ designa el punto de fijación al resto de la molécula, y A₁ y R⁴ son como se muestran en la tabla.

Compuesto	A ₁	R ⁴	Detalles de RMN
1.19	CH	HC≡C-CH ₂ -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ _H : 11,19 (s a, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,7, 1H), 7,46 (d, J=6,7, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,01 (s, 1H).

Compuesto	A ₁	R ⁴	Detalles de RMN
3.19	CH	F ₂ CH- CH ₂ -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ _H : 11,28 (s a, 1H), 8,73 (d, J=4,2, 1H), 8,41 (d, J=7,7, 1H), 7,63 (d, J=8,6, 1H), 7,45-7,42 (m, 3H), 6,33 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,874,80 (m, 2H).
9.19	N	HC≡C- CH ₂ -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ _H : 12,02 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,6, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 5,14-5,01 (m, 4H), 3,13 (s, 1H).
11.19	N	F ₂ CH- CH ₂ -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ _H : 12,09 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,7, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 6,48-6,20 (m, 1H), 5,11 (d, J=12,7, 1H), 5,02 (d, J=12,5, 1H), 4,85-4,78 (m, 2H).
17.19	C- OMe	HC≡C- CH ₂ -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ _H : 9,82 (s, 1H), 8,63 (d, J=5,8, 1H), 7,60 (d, J=8,7, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,7, 1H), 7,11 (d, J=5,8, 1H), 5,11-5,02 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,02 (s, 1H).
19.19	C- OMe	F ₂ CH- CH ₂ -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ _H : 9,88 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,8, 1H), 7,60 (d, J=8,7, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,7, 1H), 7,13 (d, J=5,9, 1H), 6,46-6,18 (m, 1H), 5,10-5,01 (m, 2H), 4,884,80 (m, 2H), 4,06 (s, 3H).

Tabla 24 Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I), en donde A₂ es CR^{3a}R^{3b}, A₃ es S(O)₂, G es hidrógeno, X es Cl y está en *orto* con respecto al resto bicíclico, Y es Cl y está en *orto* con respecto al resto Q-CH₂O-, y Q es

5



en donde ~ designa el punto de fijación al resto de la molécula, y A₁, R^{3a} y R^{3b} son como se muestran en la tabla.

Compuesto	A ₁	R ^{3a}	R ^{3b}	Detalles de RMN
21.19	N	CH ₃	CH ₃	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ _H : 8,78 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J=3,4 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

10 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

B1 Eficacia post-brote

Se siembran en tierra estándar semillas de una diversidad de especies de ensayo en macetas estándar: -*Solanum nigrum* (SOLNI), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Lolium perenne* (LOLPE). Después de 8 días de cultivo (post-brote bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se rocían con una solución acuosa de rociado derivada de la formulación del ingrediente activo técnico en solución de acetona/agua (50:50) que contiene Tween 20 al 0,5% (monolaurato de polioxietilensorbitán, CAS RN 9005-64-5). Los compuestos se aplican a 1000 g/ha y 250 g/ha. Las plantas de ensayo se cultivan en un invernadero bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad) y se riegan dos veces al día. Después de 13 días, la prueba se evalúa con el fin de determinar el porcentaje de daños provocados en la planta. Las actividades biológicas se evalúan en una escala de cinco puntos (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3 = 40-59%; 2 = 20-39%; 1 = 0-19%).

Tabla 25 Control de especies de malas hierbas por compuestos de fórmula (I) después de la aplicación post-brote

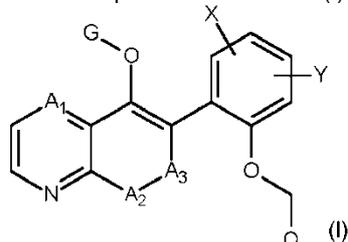
Compuesto	Tasa de aplicación (g/ha)	AMARE	SOLNI	SETFA	LOLPE	ECHCG	IPOHE
1,19	1000	5	5	5	5	5	5
	250	4	5	4	5	3	5
3,19	1000	5	5	5	5	4	5
	250	5	5	4	4	3	5

ES 2 812 448 T3

Compuesto	Tasa de aplicación (g/ha)	AMARE	SOLNI	SETFA	LOLPE	ECHCG	IPOHE
9.19	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	5	5	5
11.19	1000	5	5	5	5	4	5
	250	5	5	4	5	5	5
17.19	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	4	5	5
19.19	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	4	5	5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5 o una sal o N-óxido del mismo;

en donde A₁ es CR¹ o N;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄tio, halógeno, ciano o hidroxilo;

A₂ es CR^{3a}R^{3b} o NR⁴;

A₃ es C(O) o S(O)₂;

10 G es hidrógeno o C(O)R⁶;

X e Y son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o halógeno;

R^{3a} y R^{3b} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-alquil C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, haloalquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, haloalquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₄-, heterociclilo, heterociclil-alquil C₁-C₄- o alcoxi C₁-C₈carbonil- o R^{3a} y R^{3b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros;

15 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₁₀-alquil C₁-C₆-, cianoalquil C₁-C₁₀-, alcoxi C₁-C₁₀carbonil-alquil C₁-C₆-, N-alquil C₁-C₃-aminocarbonil-alquil C₁-C₆-, N,N-di-

20 (alquil C₁-C₃)-aminocarbonil-alquil C₁-C₆-, aril-alquil C₁-C₆- o aril-alquil C₁-C₆-, en donde el resto arilo está sustituido con uno a tres R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes, o heterociclil-alquil C₁-C₆- o heterociclil-alquil C₁-C₆-, en donde el resto heterociclilo está sustituido con uno a tres R¹⁰, que pueden ser iguales o diferentes;

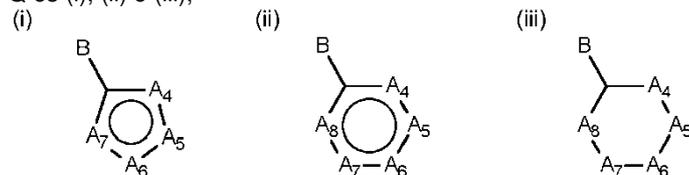
25 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-S-, -NR⁷R⁸ y fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁹;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆, o R⁷ y R⁸ juntos pueden formar un anillo morfolinilo; y

30 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃; y

cada uno de los R¹⁰ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

Q es (i), (ii) o (iii),



35 en donde B designa el punto de unión al resto de la molécula;

A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ son, independientemente, CR¹¹, NR¹², N, S, O o C(O), con la condición de que al menos uno y no más de tres de A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ sea N, NR¹², S, O o C(O);

40 cada uno de los R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o alquil C₁-C₄tio;

cada uno de los R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o alquil C₁-C₄tio.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alquenilo C₂-C₃ o alquinilo C₂-C₃.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X es alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o halógeno, y está en *orto* con respecto al resto bicíclico.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o halógeno, está en *orto* con respecto al resto Q-CH₂O-.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A₃ es C(O).

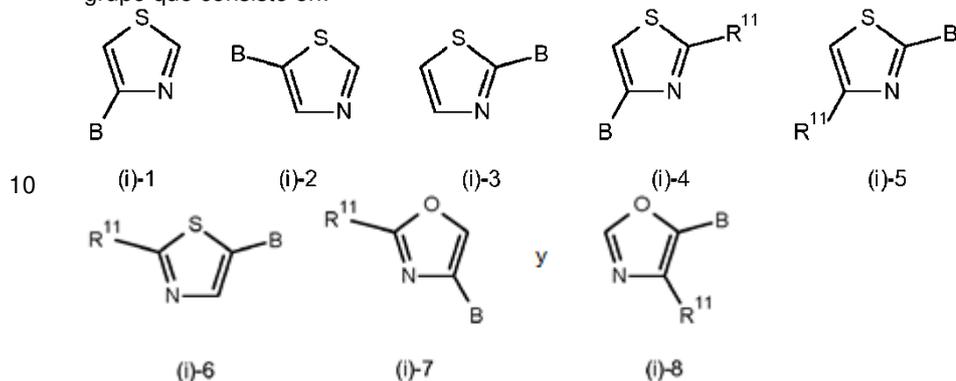
50 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A₃ es S(O)₂.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Q es piridilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridona opcionalmente sustituido.

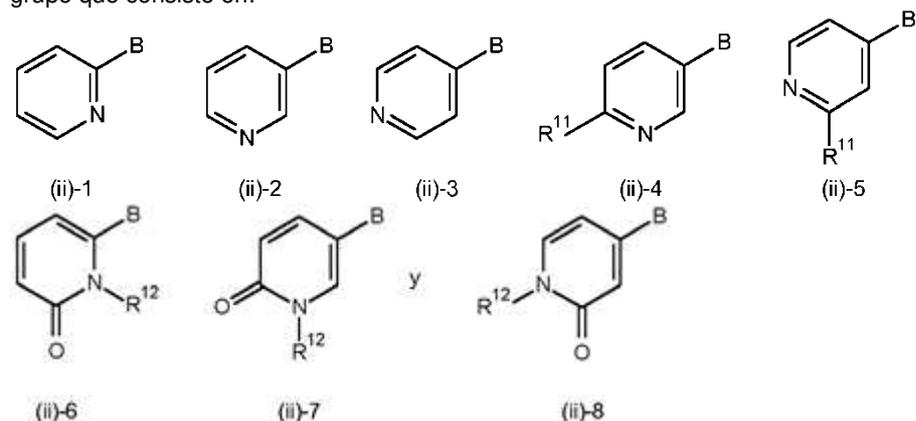
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cualquiera dos de A_4 , A_5 , A_6 , A_7 y A_8 son independientemente N, NR^{12} , S, O o C(O), y todos los restantes A_4 , A_5 , A_6 , A_7 y A_8 son CR^{11} .

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde uno de A_4 , A_5 , A_6 , A_7 y A_8 es independientemente N, y todos los restantes A_4 , A_5 , A_6 , A_7 y A_8 son CR^{11} .

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Q es (i) y se selecciona del grupo que consiste en:



11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Q es (ii) y se selecciona del grupo que consiste en:



12. Una composición herbicida que comprende un compuesto herbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

13. La composición herbicida de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende, además, al menos un plaguicida adicional.

14. Un método para controlar el crecimiento de plantas no deseadas, que comprende aplicar un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición herbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, a las plantas no deseadas o al emplazamiento de las mismas.

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 como un herbicida.