



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 349 525**

⑫ Número de solicitud: 200901181

⑤① Int. Cl.:
C07D 265/36 (2006.01)
A01N 43/84 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫② Fecha de presentación: **09.05.2009**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2011**

⑫④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
04.01.2011

⑦① Solicitante/s: **Universidad de Cádiz**
OTRI-Universidad de Cádiz
c/ Ancha, 16
11001 Cádiz, ES

⑦② Inventor/es: **Chinchilla Salcedo, Nuria;**
Varela Montoya, Rosa María;
González Molinillo, José María;
Marín Mateos, David;
Macías Domínguez, Francisco Antonio y
Arroyo García, Elena

⑦④ Agente: **No consta**

⑤④ Título: **Derivados halogenados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona con cadenas alquílicas en C-2 o restos acilos en N-4.**

⑤⑦ Resumen:

Derivados halogenados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona con cadenas alquílicas en C-2 ó restos acilos en N-4.

La invención pertenece al campo de los compuestos químicos aplicables al control de plagas en agricultura. Consiste en una serie de compuestos químicos con sus correspondientes métodos de preparación y ejemplos de potencial utilidad.

Estos compuestos poseen estructuras moleculares basadas en productos naturales con actividad fitotóxica, como modelos útiles en el desarrollo de nuevos productos fitosanitarios selectivos y de bajo impacto medioambiental y que presentan como característica fundamental un esqueleto de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona y la presencia de heteroátomos en el anillo aromático, grupos funcionales en la posición C-2 ó N-4 que modulan su solubilidad e incrementan su actividad fitotóxica. Las propiedades biológicas de los compuestos objeto de la invención permiten obtener los valores óptimos de solubilidad para optimizar la actividad fitotóxica, en lo que constituye una nueva generación de modelos de herbicidas de origen natural.

ES 2 349 525 A1

DESCRIPCIÓN

Derivados halogenados de 2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona con cadenas alquílicas en C-2 o restos acilos en N-4.

5 Dominio de la técnica

La invención pertenece al campo de los compuestos químicos aplicables al control de plagas en agricultura.

Estado anterior de la técnica

La existencia de una gran variedad de plagas en agricultura (malas hierbas, plantas parásitas, insectos, hongos, bacterias) afecta al rendimiento y a la calidad de los cultivos agrícolas.

Actualmente se dispone de una gran cantidad y variedad de plaguicidas químicos cuya utilización plantea problemas relacionados con la falta de selectividad sobre las distintas plagas, la aparición de variedades de plagas resistentes y la contaminación medioambiental.

Los agentes aleloquímicos y sus análogos sintéticos constituyen una interesante alternativa a los plaguicidas químicos tradicionales, ya que presentan nuevos modos de acción, poseen una interacción más específica con las plagas y causan un menor daño al medio ambiente. Desde este punto de vista, los agentes aleloquímicos y sus análogos con actividad fitotóxica reúnen las cualidades necesarias para adaptarse a las nuevos requerimientos sobre el control de plagas, relacionados con el desarrollo de modelos de agricultura sostenible.

Es por ello que la obtención de nuevas sustancias químicas destinadas al control racional de plagas en agricultura presenta un gran interés.

Los compuestos 4-hidroxi-2-metil-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona, 4-hidroxi-2-etil-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona, 4-hidroxi-2-propil-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona y 4-hidroxi-2-butil-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (Figura 1-Tabla B) han sido previamente sintetizados y descritos como agentes antimicrobianos y antifúngicos (ver: Özden, S.; Öztürk, A. M.; Göker, H.; Altanlar, N. Synthesis and antimicrobial activity of some new 4-hydroxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ones, *II Fármaco* **2000**, 55, 715-718 y Coutts, R. T.; Hindmarsh, K. W. 4-Benzoxazine hydroxamic acids and related compounds. *Can. J. Pharm. Sci.* **1966**, 1, 11-17). No se ha descrito actividad fitotóxica ni potencialidad de uso como herbicida para ninguno de ellos. Los restantes compuestos objeto de la invención no han sido obtenidos previamente por método alguno de aislamiento de fuentes naturales o síntesis, no habiéndose descrito por tanto ningún efecto biológico para los mismos.

Explicación de la invención

La invención comprende compuestos con la fórmula general I (Figura 3) donde R₁ y R₂ son heteroátomos, donde R₃ es una cadena o ciclo, saturado o insaturado, que puede contener átomos de carbono e hidrógeno, y compuestos de fórmula general II (Figura 3), donde R₃ es un átomo de hidrógeno y R₄ una cadena saturada que puede contener átomos de carbono e hidrógeno. Estos compuestos constituyen modelos de desarrollo de nuevos fitosanitarios basados en el esqueleto de 1,4-benzoxazin-3-ona, implicado en diversas interacciones ecológicas de defensa química en plantas (ver, por ejemplo: Niemeyer, H; *Phytochemistry* **1988**, 11, 3349-3358) y que presentan como característica fundamental la presencia de heteroátomos en el anillo aromático, grupos funcionales en la posición C-2 y N-4 que modulan su solubilidad e incrementan su actividad fitotóxica con respecto a modelos de herbicidas basados en el citado esqueleto que carecen de dicha funcionalización mixta. Las propiedades biológicas de los compuestos objeto de la invención permiten obtener los valores óptimos de solubilidad para optimizar la actividad fitotóxica, en lo que constituye una nueva generación de modelos de herbicidas de origen natural.

La preparación de los compuestos con fórmula general I (Figura 3), con R₁, R₂ y R₃ tal y como se ha definido, se realiza del siguiente modo (Figura 4):

Partiendo del compuesto 2-nitrofenol (III) halogenado convenientemente, es posible obtener, por reacción de sustitución nucleofílica con 2-halo-ésteres (IV) en *N,N*-dimetilformamida, 2-ariloxi-ésteres de fórmula general V, que por reducción con borohidruro sódico catalizado por paladio soportado sobre carbón activo suspendido en soluciones acuosas de 1,4-dioxano genera los compuestos de fórmula general I (Figura 3).

De modo análogo (Figura 5), partiendo del compuesto de fórmula general I, por esterificación con el cloruro de acilo correspondiente en piridina se obtienen los compuestos de fórmula general II (Figura 3).

Los compuestos de fórmulas generales I y II presentan niveles de fitotoxicidad adecuados para su empleo en el control de malas hierbas, dada su influencia sobre el desarrollo de radícula de especies objetivo estándar (*Standard Target Species, STS*) y malas hierbas modelo. Estos niveles de actividad los hacen candidatos para el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas con gran variedad de aplicaciones.

Breve descripción de las figuras

Al texto de la presente memoria se acompañan varias figuras que describen los compuestos a los que se hace referencia y las transformaciones químicas en las que están implicados.

Figura 1: derivados preparados con funcionalización en C-2.

Figura 2: derivados preparados con funcionalización en N-4.

Figura 3-I: compuestos con estructura 2-alkil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona halogenados, de fórmula general I, donde R₁ y R₂ son heteroátomos y R₃ una cadena o ciclo, saturado o insaturado, que puede contener átomos de carbono e hidrógeno.

Figura 3-II: compuestos con estructura 4-alkil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona halogenados, de fórmula general II, donde R₁ y R₂ son heteroátomos, R₃ un átomo de hidrógeno y donde R₄ es una cadena saturada que puede contener átomos de hidrógeno y carbono.

Figura 4: preparación de los compuestos con fórmula general I.

Figura 5: preparación de los compuestos con fórmula general II.

Figura 6: preparación del compuesto con fórmula IX.

Síntesis de 2-etil-6-cloro-4-hidroxi-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona.

Figura 7: preparación del compuesto con fórmula XIII.

Síntesis de 6-fluoro-2-etoxycarbonil-4-hidroxi-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona.

Figura 8: preparación del compuesto con fórmula XVII.

Síntesis de 6-cloro-4-valeriloxi-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona.

Figura 9: valores de actividad fitotóxica para los compuestos IX, XIII, XVII sobre las especies problemáticas de malas hierbas *Avena fatua* L. y *Echinochloa crus-galli* L./P. Beauv.

Figura 10: valores de actividad fitotóxica para los compuestos IX, XIII, XVII sobre las especies objetivo estándar (*Standard Target Species*, STS) *Allium cepa* L. y *Lepidium sativum* L.

Asimismo, se incluyen tablas con los valores de EC₅₀ y R², y con los datos espectroscópicos para todos compuestos seleccionados como ejemplo. Los datos de actividad biológica aportados se presentan en forma de gráfico de barras, en los que el valor cero representa el control, valores positivos estimulación y valores negativos inhibición de los parámetros medidos correspondientes. El efecto fitotóxico observado también se describe en base al IC₅₀ (concentración que provoca el 50% del efecto observado).

Modo de realización de la invención. Ejemplos de preparación y actividad**Ejemplos de preparación**

Se ofrecen tres ejemplos de preparación: En los ejemplos 1 y 2 se muestra la obtención de dos compuestos de fórmula general I, y en el ejemplo 3 se muestra la obtención de un compuesto de fórmula general II.

Ejemplo 1*Obtención del compuesto IX (Figura 6)*

El compuesto IX se prepara en dos etapas, obteniéndose en la primera de ellas el compuesto VIII como precursor sintético de IX. A continuación se describen los aspectos más relevantes de cada etapa. Los datos espectroscópicos del compuesto preparado se recogen en la Tabla 2.

- *Preparación del compuesto VIII (Figura 6)*

500 mg del compuesto VI se disuelven en 10 mL de tetrahidrofurano seco en atmósfera inerte. A continuación se añaden 30 mL de una disolución de hidróxido potásico 0,1 N en etanol absoluto. Tras 30 minutos de reacción y por destilación a presión reducida se obtiene el alcóxido potásico correspondiente, que se disuelve en 50 mL de

ES 2 349 525 A1

N,N-dimetilformamida seca. A la disolución se añaden 508 μL de 2-bromobutirato de etilo en atmósfera inerte. Tras 16 horas de reacción, se añaden 100 mL de acetato de etilo a la disolución, y se retira la *N,N*-dimetilformamida por extracción con 5 porciones de 100 mL de agua destilada. La fase orgánica resultante se trata con sulfato sódico anhidro, se filtra y se destila a presión reducida para obtener el compuesto VIII.

• Preparación del compuesto IX

Se preparan 50 mL de una disolución de 1,4-dioxano en agua al 50%, a la que se añaden 7.9 mg de paladio sobre carbono al 10% y 79 mg de borohidruro sódico con agitación. A continuación se disuelven 500 mg del compuesto VIII en 1,4-dioxano (1.6 mL) y se añaden gradualmente a la suspensión antes preparada. Tras dos horas de reacción, se retira el catalizador por filtración a vacío y al filtrado se añade una disolución de ácido clorhídrico 0,1 N hasta alcanzar un valor de $\text{pH}=4$. La disolución así obtenida se lleva a un embudo de decantación y se extrae con 3 porciones de 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se combinan y se tratan con sulfato sódico anhidro. Tras filtración y evaporación a presión reducida, el crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con elución con una disolución de hexano y acetato de etilo al 10% para dar el compuesto IX.

Ejemplo 2

Obtención del compuesto XIII (Figura 7)

El compuesto XIII se prepara en dos etapas, obteniéndose en la primera de ellas el compuesto XII como precursor sintético de XIII. A continuación se describen los aspectos más relevantes de cada etapa. Los datos espectroscópicos del producto final se recogen en la Tabla 3.

• Preparación del compuesto XII

500 mg del compuesto X se disuelven en 10 mL de tetrahidrofurano seco en atmósfera inerte. A continuación se añaden 32 mL de una disolución de hidróxido potásico 0,1 N en etanol absoluto. Tras 30 minutos de reacción y por destilación a presión reducida se obtiene el alcóxido potásico correspondiente, que se disuelve en 50 mL de *N,N*-dimetilformamida seca. A la disolución se añaden 643 μL de dietil bromomalonato (XI) en atmósfera inerte. Tras 16 horas de reacción, se añaden 100 mL de acetato de etilo a la disolución, y se retira la *N,N*-dimetilformamida por extracción con 5 porciones de 100 mL de agua destilada. La fase orgánica resultante se trata con sulfato sódico anhidro, se filtra y se destila a presión reducida para obtener el compuesto XII.

• Preparación del compuesto XIII

Se preparan 50 mL de una disolución de 1,4-dioxano en agua al 50%, a la que se añaden 7.2 mg de paladio sobre carbono al 10% y 72 mg de borohidruro sódico con agitación. A continuación se disuelven 500 mg del compuesto XII en 1,4-dioxano (1.6 mL) y se añaden gradualmente a la suspensión antes preparada. Tras dos horas de reacción, se retira el catalizador por filtración a vacío y al filtrado se añade una disolución de ácido clorhídrico 0,1 N hasta alcanzar un valor de $\text{pH}=4$. La disolución así obtenida se lleva a un embudo de decantación y se extrae con 3 porciones de 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se combinan y se tratan con sulfato sódico anhidro. Tras filtración y evaporación a presión reducida, el crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con elución con una disolución de hexano y acetato de etilo al 10% para dar el compuesto XIII.

Ejemplo 3

Obtención del compuesto XVI (Figura 8)

El compuesto XVII se prepara en tres etapas, obteniéndose en la primera de ellas el compuesto XV como precursor sintético de XVI, en la segunda etapa se obtiene el compuesto XVI como precursor sintético de XVII. A continuación se describen los aspectos más relevantes de cada etapa. Los datos espectroscópicos para el compuesto preparado se recogen en la Tabla 4.

• Preparación del compuesto XV

500 mg del compuesto VI se disuelven en 10 mL de tetrahidrofurano seco en atmósfera inerte. A continuación se añaden 30 mL de una disolución de hidróxido potásico 0,1 N en etanol absoluto. Tras 30 minutos de reacción y por destilación a presión reducida se obtiene el alcóxido potásico correspondiente, que se disuelve en 50 mL de *N,N*-dimetilformamida seca. A la disolución se añaden 3.8 mL de bromoacetato de etilo (XIV) en atmósfera inerte. Tras 16 horas de reacción, se añaden 100 mL de acetato de etilo a la disolución, y se retira la *N,N*-dimetilformamida por extracción con 5 porciones de 100 mL de agua destilada. La fase orgánica resultante se trata con sulfato sódico anhidro, se filtra y se destila a presión reducida para obtener el compuesto XV.

• Preparación del compuesto XVI

Se preparan 50 mL de una disolución de 1,4-dioxano en agua al 50%, a la que se añaden 8.7 mg de paladio sobre carbono al 10% y 87 mg de borohidruro sódico con agitación. A continuación se disuelven 500 mg del compuesto XV en 1,4-dioxano (1.6 mL) y se añaden gradualmente a la suspensión antes preparada. Tras dos horas de reacción, se retira el catalizador por filtración a vacío y al filtrado se añade una disolución de ácido clorhídrico 0,1 N hasta alcanzar un valor de pH=4. La disolución así obtenida se lleva a un embudo de decantación y se extrae con 3 porciones de 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas resultantes se combinan y se tratan con sulfato sódico anhidro. Tras filtración y evaporación a presión reducida, el crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice con elución con una disolución de hexano y acetato de etilo al 10% para dar el compuesto XVI.

• Preparación del compuesto XVII

500 mg del compuesto XVI preparado anteriormente se disuelven en 125 mL de piridina seca y 359 μ L de cloruro de valerilo se añaden gota a gota a 0°C y atmósfera inerte. Después de la adición, la reacción se lleva a temperatura ambiente y transcurridas 12 horas se añaden 125 mL de acetato de etilo. La disolución así obtenida se lleva a un embudo de decantación y se lava 3 veces con 125 mL de una disolución 0.1N de HCl, y 3 veces con 125 mL de NaHSO₄ 0.1N. La fase orgánica resultante se trata con sulfato sódico anhidro. Tras filtración y evaporación a presión reducida, el crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente hexano y acetato de etilo al 10% para obtener el compuesto XVII.

Ejemplos de actividad

Se ofrecen los resultados de actividad fitotóxica obtenidos a partir de la metodología antes mencionada para los compuestos IX, XIII y XVII sobre las especies de malas hierbas comunes *Avena fatua* L. y *Echinochloa crus-galli* L./P. Beauv, *Allium cepa* L. y *Lepidium sativum* L., con el cálculo de los correspondientes valores de IC₅₀ para la longitud de radícula de las citadas especies (valor de concentración al que se produce un 50% de inhibición en el parámetro medido).

Ejemplo 1

Ensayos de fitotoxicidad en Placa Petri

Los bioensayos de fitotoxicidad para los compuestos objeto de la invención se realizan mediante el protocolo de bioensayos de fitotoxicidad en Placa Petri desarrollado por el Grupo de Alelopatía de Cádiz (ver, por ejemplo: Macías, F.A.; Castellano, D.; Molinillo, J.M.G.; *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 6, 2512-2521.).

Este ensayo trata de imitar las condiciones naturales de actuación de los productos a ensayar sobre las semillas de especies de plantas seleccionadas, por lo que los productos se suministran en forma de disolución acuosa en una Placa Petri en la que se introduce un determinado número de semillas de cada especie receptora. El rango de concentraciones utilizado permite observar la relación entre la actividad fitotóxica del producto y su concentración. Las diluciones ensayadas fueron 1000 mM, 500 mM, 100 mM, 50 mM, 10 mM, 5 mM, 1 mM, 0.5 mM, 0.01 mM, 0.005 mM. Estas disoluciones están tamponadas a pH=6 empleando para ello una solución de ácido 2-[N-morfolino]-etanosulfónico (MES) 10 mM cuyo pH se ajusta al valor deseado mediante la adición de una disolución de NaOH 1M. El blanco de este experimento es agua destilada y desionizada tamponada también con MES pero en la que no hay disuelto ningún producto. La selección de las especies vegetales receptoras para el bioensayo se realizó en base a un amplio estudio llevado a cabo por nuestro grupo, que se detalla en la publicación anteriormente mencionada, resultando las especies escogidas la especie monocotiledónea *Allium cepa* L. (cebolla), y la dicotiledónea *Lepidium sativum* L. (berro). Para completar el perfil de fitotoxicidad se añaden al ensayo de bioactividad las especies de malas hierbas monocotiledónea *Avena fatua* L. (avena loca), y la dicotiledónea *Echinochloa crus galli* L./P. Beauv. Todas las semillas están en la oscuridad durante el período en que se realiza el bioensayo y a 25°C de temperatura. El tiempo de incubación y el número de semillas y réplicas a ensayar para cada dilución han sido optimizados teniendo en cuenta las características de cada semilla.

La adquisición de datos y el tratamiento estadístico de los resultados se realizan empleando el soporte informático FITOMED® (Sistema automatizado para la adquisición simultánea y gestión informatizada de medidas de longitud variable), patentado por la Universidad de Cádiz (P9901565). Este sistema se compone de una tabla digitalizadora y un lápiz óptico (para adquirir las longitudes de radículas e hipocótilos) controlados por un ordenador personal dotado de un software que recopila los datos reduciendo el tiempo de adquisición de medidas y realiza el tratamiento estadístico de los mismos y su representación gráfica.

Los valores de actividad fitotóxica para los compuestos IX, XIII y XVII sobre las especies problemáticas de malas hierbas *Avena fatua* L. y *Echinochloa crus galli* L./P. Beauv se muestran en la Figura 9, y sobre las especies objetivo estándar (STS) *Allium cepa* L. y *Lepidium sativum* L. se muestran en la Figura 10.

ES 2 349 525 A1

En general los compuestos objeto de la invención mostraron niveles de actividad fitotóxica del mismo orden de magnitud o superiores a los del herbicida comercial Logran, utilizado como control positivo en los ensayos de actividad biológica. Las concentraciones más altas provocaron efectos de inhibición prácticamente total en la longitud de la radícula de las especies problemáticas ensayadas. El compuesto XII es el compuesto con mayor selectividad hacia *Avena fatua* L. Los perfiles de actividad mostrados se ajustaron con alto nivel de confianza estadística a modelos de relación dosis-respuesta de tipo sigmoidal, lo que es común en compuestos con actividad fitotóxica aplicables en el control químico de plagas en agricultura (ver, por ejemplo: Belz, R. G.; Hurle, K.; Duke, S. O. Dose-response - a challenge for allelopathy? *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine* **2005**, 3, 173-211). Dicho ajuste permitió el cálculo de los correspondientes valores de IC₅₀ (concentración a la que se produce el 50% del efecto inhibitorio observado) según el citado modelo. Dichos valores se muestran en la Tabla 1.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos con estructura 2-alkil-2*H*-1,4-benzoxacin-3(4*H*)-ona halogenados, con fórmula general I, de la Figura 1, donde R₁ y/o R₂ sean heteroátomos y donde R₃ sea una cadena o ciclo, saturado o insaturado, que puede contener átomos de carbono, hidrógeno y/o heteroátomos.

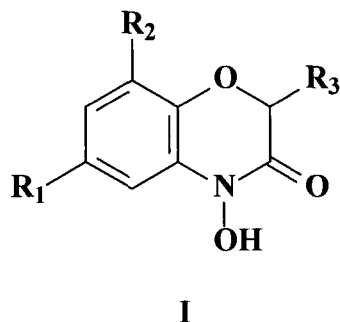
2. Compuestos con estructura 4-acil-2*H*-1,4-benzoxacin-3(4*H*)-ona halogenados, de fórmula general II, donde R₁ y R₂ sean heteroátomos y R₄ sea una cadena saturada que puede contener átomos de carbono e hidrógeno.

3. Un método de preparación para los compuestos de fórmula general I, según reivindicación 1, basado en una reacción de sustitución nucleofílica con alfa-halo-alcanoatos de alquilo en *N,N*-dimetilformamida, y una reacción de ciclación reductiva con borohidruro sódico catalizada por paladio sobre carbono en disoluciones acuosas de 1,4-dioxano.

4. Un método de preparación para los compuestos de fórmula general II, según reivindicación 2, basado en una reacción de esterificación con el cloruro de acilo correspondiente en piridina.

5. El uso de los compuestos de fórmula general I, de la Figura 1, donde R₁ y R₂ sean heteroátomos y donde R₃ sea una cadena o ciclo, saturado o insaturado, que puede contener átomos de carbono, hidrógeno y/o heteroátomos, como productos con niveles de actividad fitotóxica adecuados y niveles de solubilidad óptimos para su empleo en el control de malas hierbas y como modelos estables de desarrollo de nuevos productos fitosanitarios basados en el esqueleto de 1,4-benzoxacin-3-ona.

6. El uso de los compuestos de fórmula general II, según reivindicación 2, como productos con niveles de actividad fitotóxica adecuados y niveles de solubilidad óptimos para su empleo en el control de malas hierbas y como modelos estables de desarrollo de nuevos productos fitosanitarios basados en el esqueleto de 1,4-benzoxacin-3-ona.

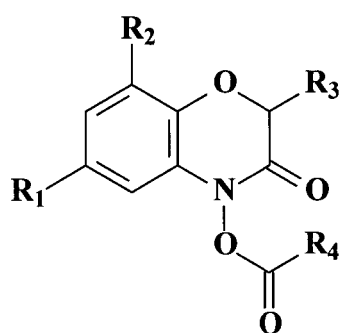
**Tabla A**

R₁	R₂	R₃	COMPUESTOS
F	H	-CH ₂ -CH ₃	2-etil-6-fluoro-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
F	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	6-fluoro-4-hidroxi-2-propil-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
F	H	C ₆ H ₅	2-fenil-6-fluoro-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
F	H	EtOCO	2-etoxycarbonil-6-fluoro-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
Cl	H	-CH ₂ -CH ₃	2-etil-6-cloro-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	6-cloro-4-hidroxi-2-propil-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
Cl	H	C ₆ H ₅	6-cloro-2-fenil-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
Cl	H	EtOCO	6-cloro-2-etoxycarbonil-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
H	Cl	C ₆ H ₅	8-cloro-2-fenil-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
H	Cl	EtOCO	8-cloro-2-etoxycarbonil-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona

Tabla B

R₁	R₂	R₃	COMPUESTOS
H	Cl	-CH ₃	8-cloro-2-metil-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
H	Cl	-CH ₂ -CH ₃	8-cloro-2-etil-4-hidroxi-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
H	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	8-cloro-4-hidroxi-2-propil-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona
H	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	8-cloro-4-hidroxi-2-butil-(2 <i>H</i>)-1,4-benzoxacin-3(4 <i>H</i>)-ona

Figura 1. Derivados preparados con funcionalización en C-2.



II

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	COMPUESTOS
F	H	H	-CO-CH ₂ -CH ₃	6-fluoro-4-propioloxi-(2H)-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
F	H	H	-CO-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6-fluoro-4-valeroiloxi-(2H)-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
Cl	H	H	-CO-CH ₂ -CH ₃	6-cloro-4-propioloxi-(2H)-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
Cl	H	H	-CO-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6-cloro-4-valeroiloxi-(2H)-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
H	Cl	H	-CO-CH ₂ -CH ₃	8-cloro-4-propioloxi-(2H)-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona
H	Cl	H	-CO-(CH ₂) ₃ -CH ₃	8-cloro-4-valeroiloxi-(2H)-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

Figura 2. Derivados preparados con funcionalización en N-4.

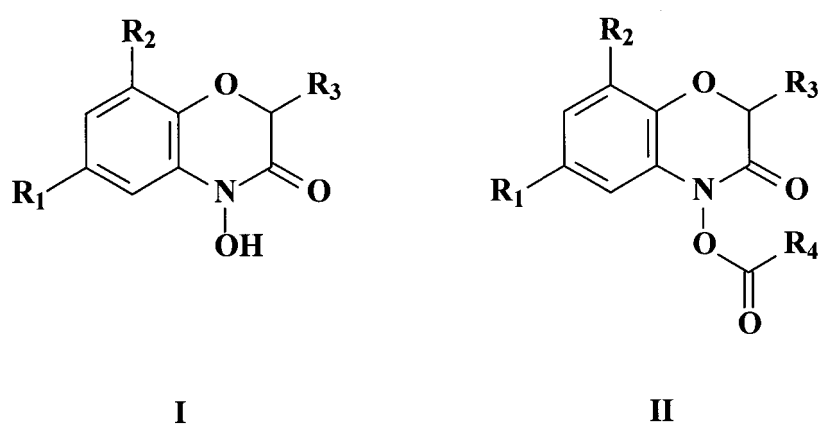
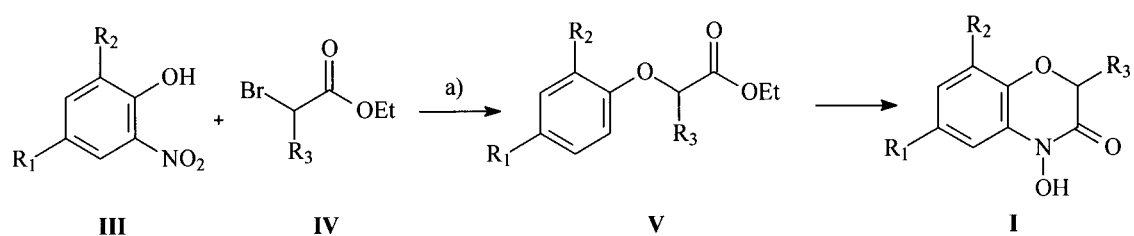
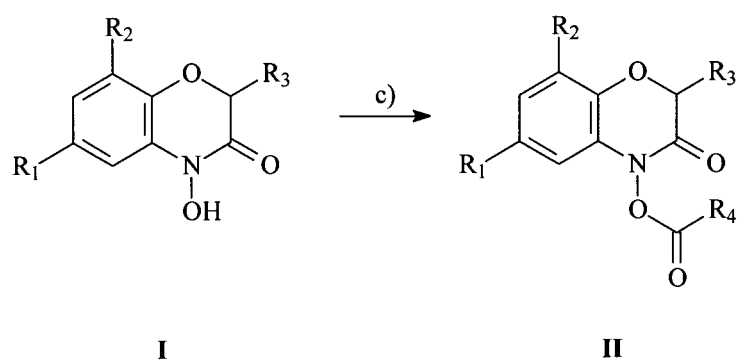


Figura 3



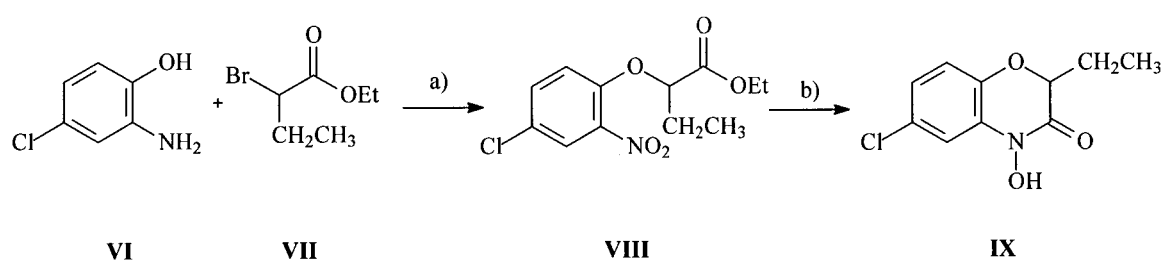
a) $KOH, EtOH$; b) $NaBH_4, H_2O/1,4\text{-dioxane } 1:1, Pd/C$

Figura 4.



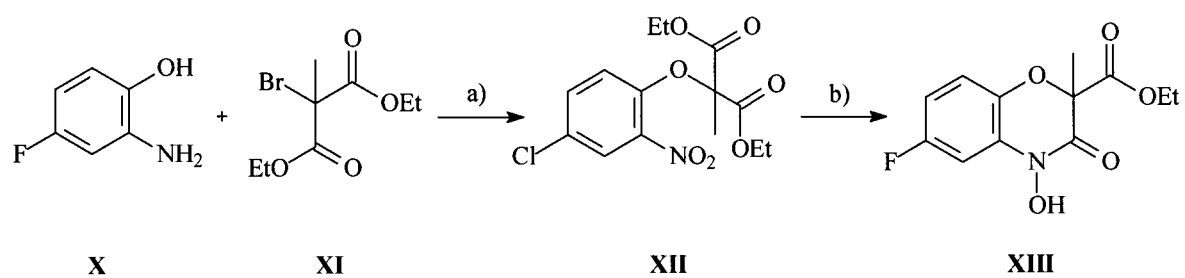
c) $R_4\text{COCl}$, Py.

Figura 5.



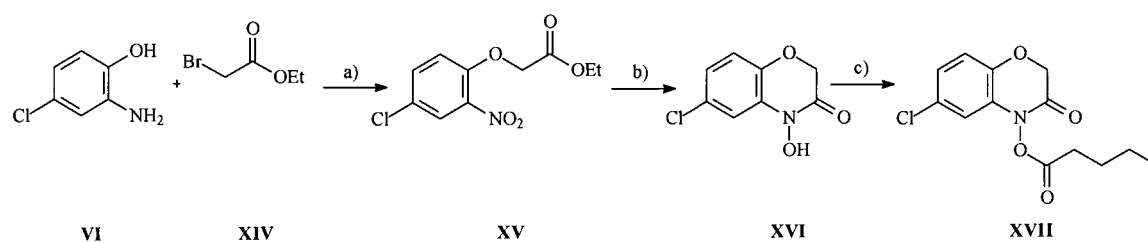
a) KOH, EtOH; b) NaBH₄, H₂O/1,4-dioxano 1:1, Pd/C

Figura 6.



a) KOH, EtOH; b) NaBH₄, H₂O/1,4-dioxano 1:1, Pd/C

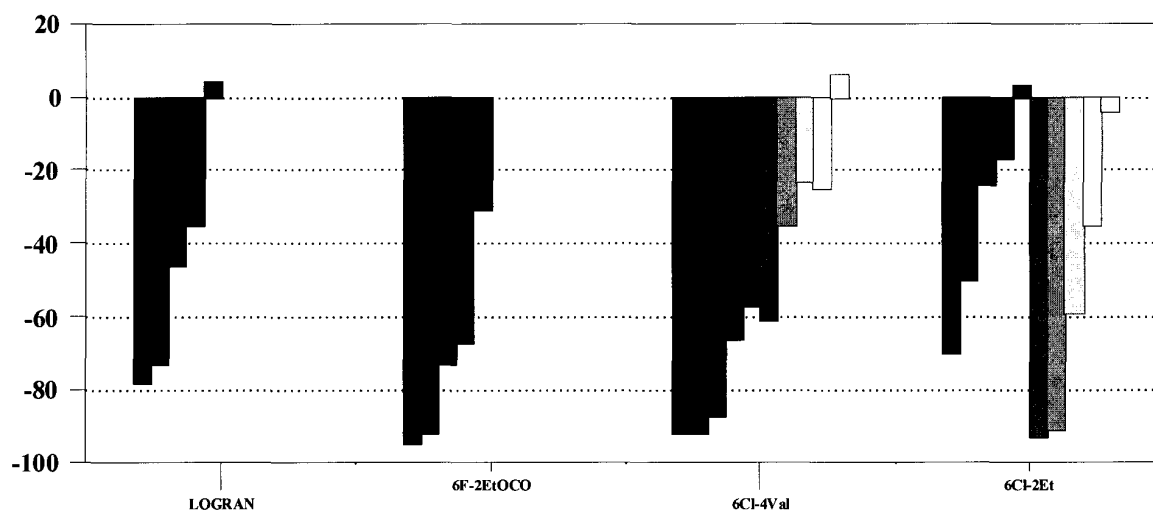
Figura 7.



a) KOH, EtOH; b) NaBH₄, H₂O/1,4-dioxano 1:1, Pd/C; c) CH₃(CH₂)₃COCl, Py.

Figura 8.

Avena fatua L.



Echinochloa crus galli L./P. Beauv

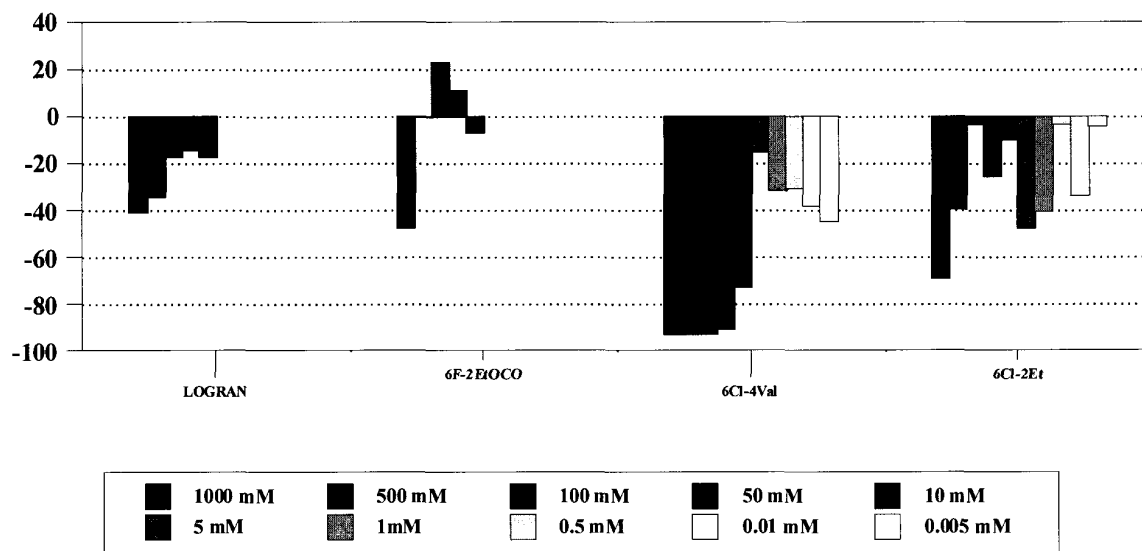
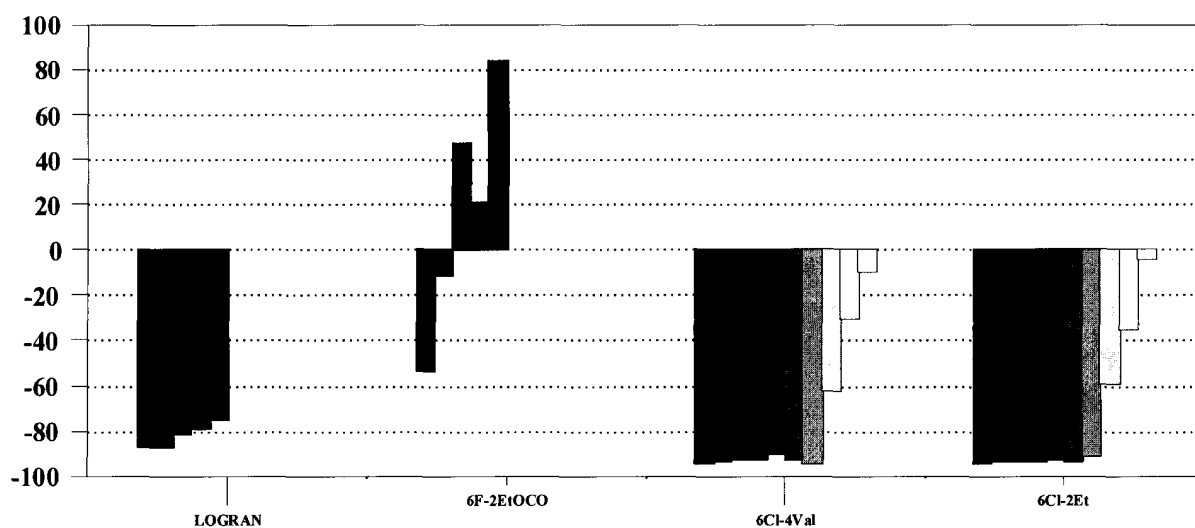


Figura 9

Allium cepa L.



Lepidium sativum L.

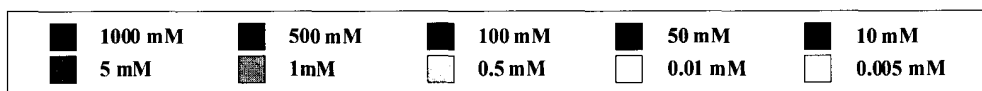
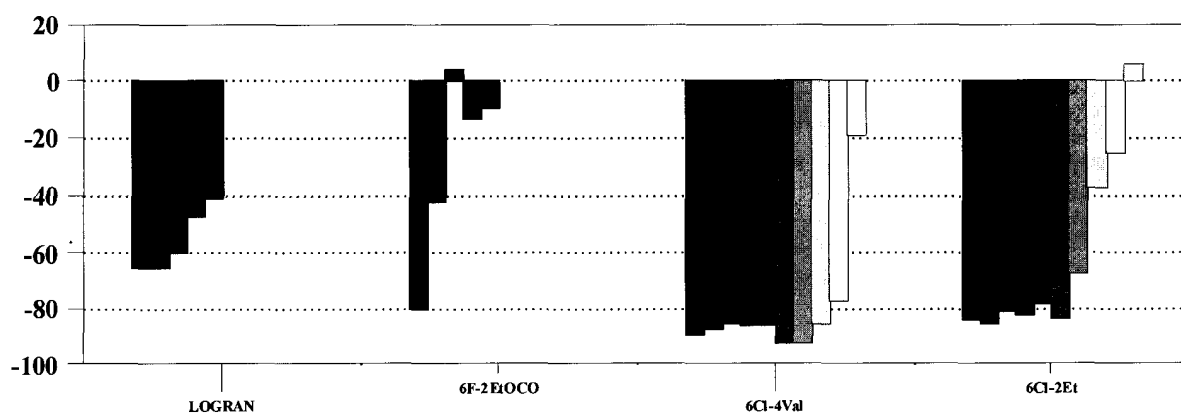
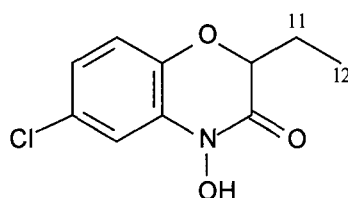


Figura 10

		6Cl-2Et-D-DIBOA	6Cl-4Val-D-DIBOA	6F-2EtOCO-D-DIBOA	LOGRAN
<i>A. fatua</i>	<i>IC</i> ₅₀ (μM)	459	6.15	33.2	83.8
	<i>R</i> ²	0.98	0.92	0.99	0.97
<i>E. crus galli</i>	<i>IC</i> ₅₀ (μM)	914	18	135	583
	<i>R</i> ²	0.93	0.84	0.99	0.83
<i>A. cepa</i>	<i>IC</i> ₅₀ (μM)	<1	<1	6734.7	4.2
	<i>R</i> ²	0.95	0.98	0.75	0.98
<i>L. sativum</i>	<i>IC</i> ₅₀ (μM)	<1	<1	570	164.1
	<i>R</i> ²	0.96	0.99	0.93	0.95

Tabla 1

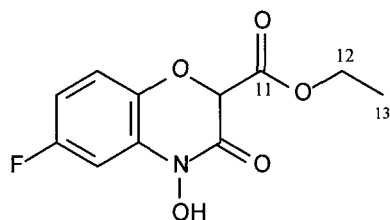


Posición	$\delta^1\text{H}$ (ppm)*	m, J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)**
2	4.70	<i>t</i> (11, 4,5)	79.3
3	--	--	163.3
5	7.45	<i>d</i> (7, 2)	117.9
6	--	--	128.1
7	6.96	<i>dd</i> (8, 8,5)	125.0
8	7.08	<i>d</i>	114.3
9	--	--	141.7
10	--	--	128.8
11	1.97	<i>m</i> (12, 7,5)	24.4
12	1.11	<i>t</i>	9.48

*CDCl₃, 400 Mhz

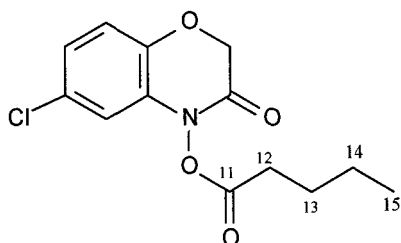
** CDCl₃, 100 MHz

Tabla 2



Posición	$\delta^1\text{H}$ (ppm)*	m, J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)**
2	5.24	<i>s</i>	76.8
3	--	--	159.9
5	6.73	<i>dd</i>	102.3(<i>d</i>)
6	--	--	157.3 (<i>d</i>)
7	6.98	<i>dd</i>	111.6 (<i>d</i>)
8	7.09	<i>dd</i>	117.8 (<i>d</i>)
9	--	--	138.8
10	--	--	130.0
11	--	--	165.3
12	4.20	<i>m</i>	63.1
13	1.19	<i>t</i>	14.1

*CDCl₃, 400 Mhz** CDCl₃, 100 MHz**Tabla 3**



Posición	$\delta^1\text{H}$ (ppm)*	m, J (Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)**
2, 2'	4.83	<i>d</i>	68.4
3	--	--	159.2
5	7.06	<i>d</i> (7, 2)	118.3
6	--	--	128.3
7	6.86	<i>dd</i> (8, 8,5)	124.8
8	7.00	<i>d</i>	112.7
9	--	--	142.4
10	--	--	129.1
11	--	--	169.3
12	2.75	<i>m</i> (13, 8)	31.2
13	1.86	<i>m</i> (14, 8,5)	27.0
14	1.56	<i>m</i> (15, 7,3)	22.5
15	1.06	<i>t</i>	13.9

*CDCl₃, 400 Mhz** CDCl₃, 100 MHz**Tabla 4**



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200901181

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.05.2009

③② Fecha de prioridad: 00-00-0000
00-00-0000
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl. : C07D 265/36 (2006.01)
A01N 43/84 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2009010606 A1 (UNIVERSIDAD DE CADIZ) 22.01.2009, todo el documento.	1,3,5
X	WO 2008012385 A1 (UNIVERSIDAD DE CADIZ) 31.01.2008, todo el documento.	1,3,5
X	WO 2007122277 A1 (UNIVERSIDAD DE CADIZ) 01.11.2007, todo el documento.	2,4,6
X	GB 1013572 A (GEIGY) 15.12.1965, todo el documento, en particular página 3, columna izquierda.	1,3,5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
07.05.2010

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.05.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones _____	SÍ
	Reivindicaciones 1-6	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones _____	SÍ
	Reivindicaciones 1-6	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2009/010606	22.01.2009
D02	WO 2008/012385	31.01.2008
D03	WO 2007/122277	01.11.2007
D04	GB 1013572	15.12.1965

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a derivados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona con actividad fitotóxica de fórmulas generales I y II (ver figura 3), un método para su preparación por condensación de un o-nitrofenol con un alfa-haloéster y su uso como agentes fitotóxicos y fitosanitarios.

El documento D1 divulga derivados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona sustituidos en la posición 2 por radicales alquilo, un método para su preparación análogo al descrito en la solicitud y su uso como productos con actividad fitotóxica (reivindicaciones 1,3,5); la diferencia entre los productos divulgados en D1 y los descritos en la solicitud es que en D1 no presentan sustitución por F/Cl en el anillo bencénico.

El documento D2 divulga (ver reivindicaciones y en general todo el documento) derivados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona no sustituidos en la posición 2 y sustituidos por halógeno en las posiciones 6,7 y/o 8 del anillo bencénico que se obtienen por el método descrito en la solicitud y su uso como fitotóxicos en productos fitosanitarios.

El documento D3 divulga derivados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona sustituidos en posición 4 por radicales aciloiloxi y sustituidos opcionalmente en las posiciones 5,6,7 y/o 8 del anillo bencénico esencialmente análogos a los descritos en la fórmula II (ver figuras 2 y 3 de la solicitud) y su empleo en productos fitosanitarios.

El documento D4 divulga derivados de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona con actividad fungicida, entre ellos los derivados 6-cloro y 6,8-dicloro (ver página 3), que se sintetizan a partir del correspondiente 2-nitrofenol por reacción con cloroacetato de etilo y ciclación reductiva, de manera análoga al método descrito en la solicitud.

Del estado de la técnica divulgado en D1 a D4 se deduce que la estructura de 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-ona sustituida en posición 4 por hidroxilo o alcoxi y opcionalmente por halógenos en el anillo bencénico y con actividad fitotóxica es bien conocida en el estado de la técnica y los derivados descritos en la solicitud son una mera selección de las posibilidades de sustitución en la estructura base, por lo que se considera que no poseen novedad ni actividad inventiva, ya que los posibles sustituyentes descritos en la solicitud son análogos a los conocidos en el estado de la técnica y cualquier combinación entre ellos resultaría evidente para un experto en la materia. El mismo razonamiento se aplica al esquema sintético propuesto en la solicitud, ya que las posibles sustituciones en el o-nitrofenol de partida serían una elección obvia para obtener la sustitución final deseada. Asimismo la aplicación como fitosanitarios está bien establecida y divulgada en el estado de la técnica.

Por tanto se considera que las reivindicaciones 1-6 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.