



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 254**

51 Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07704963 .3**
96 Fecha de presentación : **22.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1991542**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

54 Título: **Compuestos de isoxazolina herbicidas.**

30 Prioridad: **27.02.2006 GB 0603891**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.07.2011

73 Titular/es: **SYNGENTA LIMITED**
European Regional Centre Priestley Road Surrey
Research Park Guildford
Surrey GU2 7YH, GB

72 Inventor/es: **Boehmer, Jutta, Elisabeth y**
McLachlan, Matthew, Murdoch, Woodhead

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

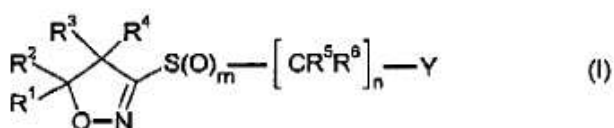
Compuestos de isoxazolina herbicidas.

La presente invención se refiere a compuestos de isoxazolina herbicidas, nuevos, a procesos para su preparación, a composiciones que comprenden aquellos compuestos, y a su uso en el control de plantas o la inhibición del crecimiento de plantas.

Se describen compuestos de isoxazolina que exhiben una acción herbicida, por ejemplo, en los documentos WO 01/012613, WO 02/062770, WO 03/000686, WO 04/010165, JP 2005/035924, JP 2005/213168 y WO 06/024820. La preparación de estos compuestos también se describe en los documentos WO 04/013106 y WO 05/095351

Ahora se han descubierto compuestos de isoxazolina nuevos que exhiben propiedades herbicidas y de inhibición de crecimiento.

La presente invención por consiguiente se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

R^1 y R^2 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_3 , o

R^1 y R^2 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_7 ,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_{10} o alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_{10} , o

R^3 y R^4 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_7 , o

R^1 con R^3 o R^4 y juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_5-C_8 , o

R^2 con R^3 o R^4 y juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_5-C_8 ;

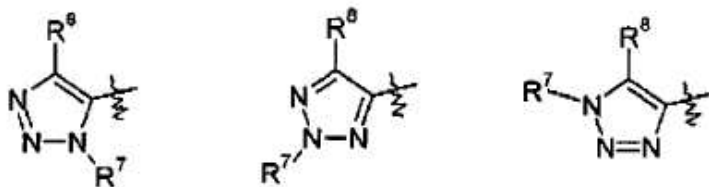
R^5 es halógeno;

R^6 es halógeno;

m es 0, 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

Y es uno de los siguientes grupos



en los que

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_1-C_{10} , formilo, haloalquilcarbonilo C_1-C_{10} , alcoxicarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , ciano, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonil C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alquilsulfonilo C_1-C_{10} , haloalquilsulfonilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} o halógeno; o

R^7 es $-CONR^{13}R^{14}$ o $-SO_2NR^{13}R^{14}$ en los que R^{13} y R^{14} son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , o R^{13} y R^{14} juntos forman un grupo alquilenilo C_3-C_8 que opcionalmente contiene un oxígeno, azufre, amino o grupo alquilamino C_1-C_6 ;

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₁-C₁₀, formilo, haloalquilcarbonilo C₁-C₁₀, alcoxicarbonilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₁₀ o haloalcoxi C₁-C₁₀, o

- 5 R⁸ es -CONR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶ o -NR¹⁵R¹⁶ en el que R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, o R¹⁵ y R¹⁶ juntos forman un grupo alquileo C₃-C₈ que opcionalmente contiene un oxígeno, azufre, amino o grupo alquilamino C₁-C₆;

y a N-óxidos, sales e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I.

- 10 Preferiblemente R¹ y R² son independientemente alquilo C₁-C₁₀ o haloalquilo C₁-C₁₀, más preferiblemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, mucho más preferiblemente metilo.

Preferiblemente R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o haloalquilo C₁-C₁₀, más preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, mucho más preferiblemente hidrógeno.

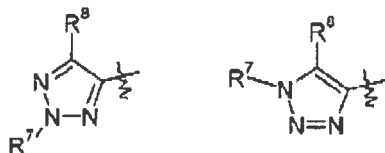
Preferiblemente R⁵ es flúor o cloro.

Preferiblemente R⁶ es flúor o cloro, mucho más preferiblemente flúor.

- 15 Preferiblemente m es 1 o 2, más preferiblemente 2.

Preferiblemente n es 1.

Preferiblemente Y es uno de los siguientes grupos



- 20 Preferiblemente R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquil C₃-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o halógeno, más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, metoximetilo, 2-metoxi-etilo o fenilo, aún más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, difluorometilo, alilo, ciclopentilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo o fenilo, mucho más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, difluorometilo, alilo, ciclopentilo, ciclobutilmetilo o 2-metoxi-etilo.

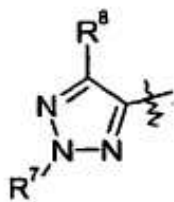
- 25 Preferiblemente R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₁-C₁₀, formilo, alcoxicarbonilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₁₀ o haloalcoxi C₁-C₁₀, más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, formilo, metoxicarbonilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, ciclopropilo, flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, aún más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, metoxicarbonilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromo-difluorometilo, 1-fluoro-etilo, ciclopropilo, bromo, metoxi o difluorometoxi, mucho más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, monofluorometilo, trifluorometilo, bromo o metoxi.

- 30 Un grupo de compuestos preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 1,2,3-triazolilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, formilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o halógeno, más preferiblemente en el que Y es 1,2,3-triazolilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, acetilo, formilo, metoxicarbonilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo, flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o fenilo, aún más preferiblemente en el que Y es 1,2,3-triazolilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, acetilo, metoxicarbonilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo, bromo, metoxi, difluorometoxi o fenilo, mucho más preferiblemente en el que Y es 1,2,3-triazolilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alilo, ciclopentilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo o bromo.

- 50 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 1,2,3-triazol-4-

ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, formilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o halógeno, más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-4-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, acetilo, formilo, metoxicarbonilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo, flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o fenilo, aún más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-4-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, acetilo, metoxicarbonilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo, bromo, metoxi, difluorometoxi o fenilo, mucho más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-4-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alilo, ciclopentilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo o bromo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es



Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-monofluorometil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-ciclopropil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2,5-dietil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-difluorometil-5-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-alil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-ciclopentil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-ciclobutilmetil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-(2-metoxi-etil)-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-iso-propil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-etil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-etil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-iso-propil-5-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-metil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ilo.

- 5 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-metoxi-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-bromo-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

- 10 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2-etil-5-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-difluorometoxi-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-metoxycarbonil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

- 15 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-acetil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

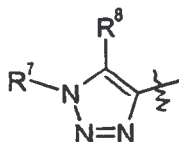
Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-bromodifluorometil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

- 20 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-difluorometil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-(1-fluoro-etil)-2-metilo -1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-metil-2-fenil-1,2,3-triazol-4-ilo.

- 25 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es



Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 1-terc-butil-1,2,3-triazol-4-ilo.

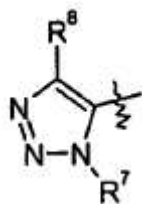
- 30 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 1,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 5-ciclopropil-1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo.

- 35 Un grupo de compuestos de fórmula I especialmente preferible comprende aquellos en los que Y es 1,2,3-triazol-5-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, formilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o halógeno, más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-5-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, acetilo, formilo, metoxycarbonilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo, flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o fenilo, aún más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-5-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, isopropilo, trifluorometilo, ciclopropilo o bromo, mucho más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-5-ilo que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, trifluorometilo o bromo.

- 40
- 45

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es



Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 4-bromo-1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo.

- 5 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 4-metil-1-isopropil-1,2,3-triazol-5-ilo.

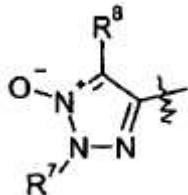
Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 1-metil-4-trifluorometil-1,2,3-triazol-5-ilo.

- 10 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 4-ciclopropil-1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 1,2,3-triazol-4-il-1-óxido que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, formilo, alcóxicarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ o halógeno, más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-4-il-1-óxido que está opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, acetilo, formilo, metoxycarbonilo, alilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2-metoxi-etilo, flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, etoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o fenilo, mucho más preferiblemente en los que Y es 1,2,3-triazol-4-il-1-óxido que está opcionalmente sustituido por uno a dos grupos metilo.

- 15
- 20

Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es



- 25 Un grupo de compuestos especialmente preferibles de fórmula I comprende aquellos en los que Y es 2,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-il-1-óxido.

En una realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₃, o

R¹ y R² juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C₃-C₇,

- 30 R³ y R⁴ son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₁₀ o alcóxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₁₀, o

R³ y R⁴ juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C₃-C₇, o

R¹ con R³ o R⁴ y juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅-C₈, o

R² con R³ o R⁴ y juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅-C₈;

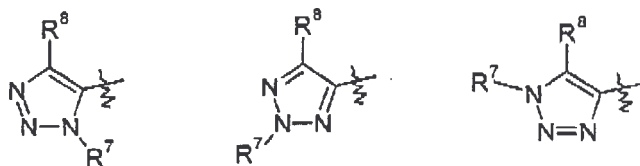
R⁵ es halógeno;

- 35 R⁶ es halógeno;

m es 0, 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

Y es uno de los siguientes grupos



en los que

- 5 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilcarbonilo C_1-C_{10} , alcoxicarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonil C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alquilsulfonilo C_1-C_{10} , haloalquilsulfonilo C_1-C_{10} o alcoxi C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} ;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilcarbonilo C_1-C_{10} , alcoxicarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , halógeno, alcoxi C_1-C_{10} o haloalcoxi C_1-C_{10} ;

- 10 Y a N-óxidos, sales e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I.

Preferiblemente R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} o alcoxi C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoximetilo, difluorometilo o trifluorometilo, mucho más preferiblemente metilo.

- 15 Preferiblemente R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , halógeno, alcoxi C_1-C_{10} o haloalcoxi C_1-C_{10} , más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, ciclopropilo, flúor, cloro, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, mucho más preferiblemente metilo, trifluorometilo o monofluorometilo.

- 20 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, en el grupo $-CR^5R^6-$ o en el grupo $-CR^3R^4-$ y pueden existir como enantiómeros (o como pares de diastereómeros) o como mezclas de los mismos. Además, cuando m es 1, 5 los compuestos de la invención son sulfóxidos, que pueden existir en dos formas enantioméricas, el carbono adyacente también puede existir en dos formas enantioméricas y el grupo $-CR^3R^4-$ también puede existir en dos formas enantioméricas. Los compuestos de fórmula general I por ello pueden existir como racematos, diastereoisómeros, o enantiómeros únicos, y la invención incluye todos los isómeros posibles o mezclas de isómeros en todas las proporciones. Se espera que para cualquier compuesto dado, un isómero puede ser más herbicida que otro.

- 30 Los grupos alquilo, grupos haloalquilo, grupos hidroxialquilo, grupos alcoxi, grupos haloalcoxi y grupos alquilenos pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo, grupos haloalquilo, grupos hidroxialquilo, grupos alcoxi, grupos haloalcoxi y grupos alquilenos preferibles cada uno independientemente contiene 1 a 4 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n- e iso-propilo y n-, sec-, iso- y terc-butilo, hexilo, nonilo y decilo. Los ejemplos de grupos haloalquilo son difluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo son 1,2-dihidroxietilo y 3-hidroxipropilo. Los ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, hexiloxi, noniloxi y deciloxi. Los ejemplos de grupos haloalcoxi son difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Los ejemplos de grupos alquilenos son metileno, etileno, n- e iso-propileno y n-, sec-, iso- y terc-butileno.

- 35 Los grupos cicloalquilo pueden estar en forma mono-, bi- o tri-cíclica. Los grupos cicloalquilo preferibles independientemente contienen 3 a 8 carbonos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 40 Los grupos alquenilo y alquinilo y grupos haloalquenilo y grupos haloalquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son alilo, but-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, etinilo, propargilo y but-2-inilo. Los ejemplos de grupos haloalquenilo y haloalquinilo son trifluoroalilo y 1-cloroprop-1-in-3-ilo.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor o cloro.

La invención se refiere del mismo modo a las sales que los compuestos de fórmula I son capaces de formar con aminas, bases de metales alcalinos y de metales alcalinos térreos y bases de amonio cuaternario.

- 45 Entre los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalino térreos como formadores de sal, se debe realizar especial mención de los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente los hidróxidos de sodio y potasio. Los compuestos de fórmula I en conformidad con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sal.

Los ejemplos de aminas apropiadas para la formación de sales de amonio incluyen amoníaco así como alquilaminas

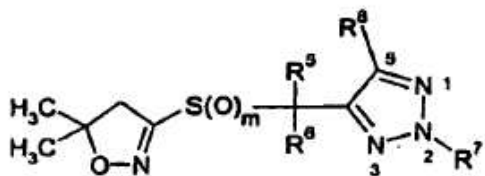
C1-C18 hidroxialquilaminas C₁-C₄ y alcoxialquilaminas C₂-C₄ primarias, secundarias y terciarias, por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-butenil-2-amina, n-pentenil-2-amina, 2,3-dimetilbutenil-2-amina, dibutenil-2-amina, n-hexenil-2-amina, propilenediamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas tales como, por ejemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, morfina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias tales como, por ejemplo, anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- y p-toluidinas, fenilenediaminas, benzidinas, naftilaminas y o-, m- y p-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y diisopropilamina.

Las bases de amonio cuaternario preferibles apropiadas para la formación de sales corresponden, por ejemplo, a la fórmula $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$ en la que R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno independientemente de los otros alquilo C₁-C₄. Pueden obtenerse otras bases de tetraalquilamonio apropiadas con otros aniones, por ejemplo, mediante reacciones de intercambio aniónico.

El término "herbicida" según lo utilizado en la presente memoria significa un compuesto que controla o modifica el crecimiento de plantas. El término "cantidad herbicidamente efectiva" significa la cantidad de dicho compuesto o combinación de dichos compuestos que es capaz de producir un efecto controlador o modificador en el crecimiento de plantas. Los efectos controladores o modificadores incluyen toda desviación del desarrollo natural, por ejemplo: mortalidad, retraso, quemado de hoja, albinismo, enanismo y similares. El término "plantas" se refiere a todas las partes físicas de una planta, incluidas las semillas, plantas de semillero, árboles jóvenes, raíces, tubérculos, pecíolos, tallos, follaje, y frutas. El término "sitio" está previsto para incluir tierra, semillas, y plantas de semillero, así como vegetación establecida.

Los compuestos en la Tabla A más abajo ilustran los compuestos de la invención.

Tabla A: Compuestos de fórmula I.1



I.1

m	R ¹	R ^o	R ¹	R ^o
2	F	Cl	Me	OMe
2	F	F	Me	CF ₃
1	F	F	Me	OCHF ₂
2	F	F	Et	COMe
1	F	Cl	Et	CH ₂ F
2	F	Cl	Et	CHFMe
1	F	F	Me	CHFMe
1	F	F	Et	OCHF ₂
1	F	Cl	Me	CH ₂ F
2	F	F	Et	^c Pr
1	F	Cl	Me	Me
2	F	Cl	Me	CH ₂ F

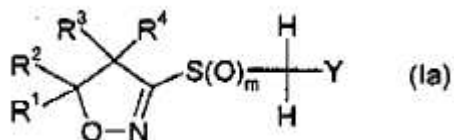
2	F	Cl	Me	^c Pr
1	F	Cl	Et	OCHF ₂
1	F	F	Et	CHFMe
2	F	Cl	Et	CF ₃
2	F	Cl	Et	CH ₂ F
2	F	Cl	Et	^c Pr
1	F	Cl	Et	Et
2	F	F	Me	Me
1	F	Cl	Me	CHFMe
2	F	Cl	Me	Et
1	F	Cl	Et	^c Pr
2	F	Cl	Me	CF ₃
2	F	Cl	Me	CHF ₂
2	F	F	Et	OCHF ₂
1	F	Cl	Et	OMe
1	F	F	Et	Et
2	F	F	Et	CHF ₂
1	F	F	Et	CH ₂ F
1	F	F	Et	OMe
1	F	Cl	Me	CHF ₂
2	F	F	Me	OMe
1	F	F	Me	Me
1	F	F	Me	COMe
2	F	F	Me	^c Pr
1	F	Cl	Et	CHF ₂
2	F	F	Me	CH ₂ F
2	F	F	Et	Me
1	F	F	Me	^c Pr
2	F	Cl	Et	Et
1	F	F	Me	Et
1	F	F	Et	COMe
2	F	F	Et	CH ₂ F
2	F	Cl	Et	CHF ₂
2	F	Cl	Et	COMe
2	F	Cl	Me	COMe

1	F	F	Me	CH ₂ F
1	F	F	Et	CHF ₂
2	F	F	Me	Et
1	F	F	Me	CHF ₂
1	F	F	Et	CF ₃
1	F	Cl	Me	COMe
2	F	Cl	Et	OCHF ₂
2	F	F	Me	OCHF ₂
1	F	F	Me	CHF ₂
2	F	Cl	Et	Me
1	F	Cl	Me	OCHF ₂
1	F	Cl	Me	OMe
2	F	F	Et	Et
1	F	Cl	Me	^c Pr
2	F	F	Et	CF ₃
2	F	Cl	Et	OMe
1	F	Cl	Et	CHFMe
1	F	Cl	Me	Et
2	F	F	Et	OMe
1	F	Cl	Et	Me
1	F	F	Me	OMe
2	F	Cl	Me	OCHF ₂
1	F	F	Et	^c Pr
1	F	F	Et	Me
2	F	Cl	Me	Me
2	F	Cl	Me	CHFMe
1	F	F	Me	CF ₃
2	F	F	Et	CHFMe
1	F	Cl	Me	CF ₃
1	F	Cl	Et	COMe
2	F	F	Me	CHFMe
2	F	F	Me	COMe
1	F	Cl	Et	CF ₃

Los compuestos de la invención pueden fabricarse mediante una variedad de métodos.

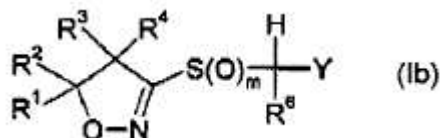
Métodos de halogenación, alquilación y oxidación.

1) Los compuestos de fórmula I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son según lo que se define más arriba, m es 1 o 2, y n es 1, pueden prepararse mediante procesos conocidos per se, mediante la reacción por ejemplo de los compuestos de fórmula Ia



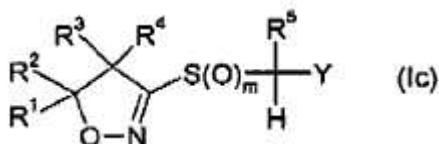
5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son según lo que se define más arriba y m es 1 o 2, en una única etapa o en etapas en sucesión con los compuestos de la fórmula R^5 -X y/o R^6 -X, en la que R^5 es halógeno y R^6 es halógeno y X es un grupo saliente apropiado por ejemplo haluro, tal como bromuro o yoduro, un carboxilato, tal como acetato, un alquilsulfonato, tal como metilsulfonato, un arilsulfonato, tal como p-toluenosulfonato, un haloalquilsulfonato, tal como trifluorometilsulfonato, una imida, tal como succinimida, una sulfonimida, tal como bis(fenilsulfonyl)-imida, o un arilsulfinato, tal como p-toluenosulfinato, en presencia de una base, por ejemplo un compuesto de alquil-litio, tal como metil-litio, n-butil-litio o terc-butil-litio, un dialquilamidiuro de litio, tal como diisopropilamidiuro de litio, un hidruro de metal, preferiblemente un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, o un amiduro de metal alcalino, tal como amiduro de sodio, un bis(tri(alquil C_1 - C_6)silyl)amiduro de metal, tal como bis(trimetilsilyl)amiduro de litio, un alcóxido de metal, tal como terc-butoxido de potasio, o una base de fosfaceno, tal como triamida N'-terc-butil-N,N,N',N'',N''',N''-hexametilfosforimídica (P_1 -t-Bu), 1-terc-butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P_2 -t-Bu), 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P_2 -Et) y 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), opcionalmente en presencia de un diluyente, preferiblemente un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo, un éter, tal como tetrahidrofurano, una amida, tal como N,N-dimetilformamida, o un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, o mezclas de los mismos y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos, tal como hexametilfosforamida o tetrametiletilendiamina en un intervalo de temperatura de -120 °C a 100 °C, preferiblemente de -80 °C a 50 °C. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 1443-1446; J. Org. Chem., 2002 (67) 5216-5225 y J. Org. Chem., 2002 (67) 3065-3071, Heterocycles 2003 (59) 161-167 y W006/024820.

25 2) Los compuestos de fórmula I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son según lo que se define más arriba, m es 1 o 2, y n es 1, pueden prepararse mediante procesos conocidos per se, mediante la reacción por ejemplo de los compuestos de fórmula Ib



30 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e Y son según lo que se define más arriba y m es 1 o 2, con los compuestos de la fórmula R^5 -X, en la que R^5 es halógeno y X es un grupo saliente apropiado según lo que se define en el punto 1), en presencia de una base según lo que se define en el punto 1), opcionalmente en presencia de un diluyente según lo que se define en el punto 1), preferiblemente un disolvente inerte, y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos según lo que se define en el punto 1) en un intervalo de temperatura de -120 °C a 100 °C, preferiblemente de -80 °C a 50 °C.

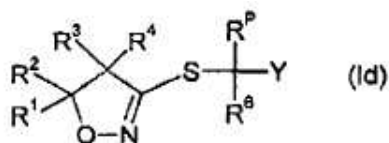
35 3) Los compuestos de fórmula I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son según lo que se define más arriba, m es 1 o 2, y n es 1, pueden prepararse mediante procesos conocidos per se, mediante la reacción por ejemplo de los compuestos de fórmula Ic



40 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son según lo que se define más arriba y m es 1 o 2, con los compuestos de la fórmula R^6 -X, en la que R^6 es halógeno y X es un grupo saliente apropiado según lo que se define en el punto 1), en presencia de una base según lo que se define en el punto 1), opcionalmente en presencia de un diluyente según lo que se define en el punto 1) y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos según lo que se define en el punto 1) en un intervalo de temperatura de -120 °C a 100 °C, preferiblemente de -80 °C a 50 °C.

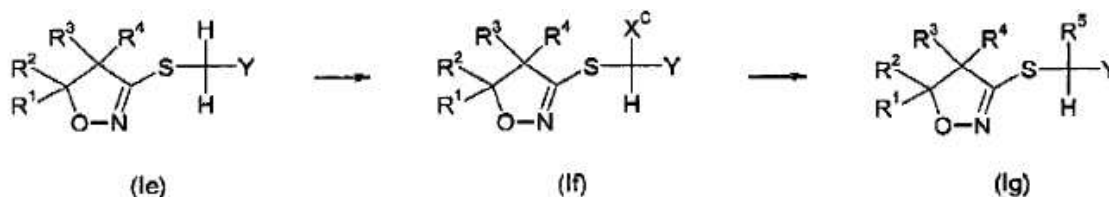
4) Los compuestos de fórmula I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e Y son según lo que se define más arriba, R^P es

hidrógeno o halógeno, m es 1 o 2, y n es 1, además, pueden prepararse mediante procesos conocidos. per se



partiendo de los compuestos de fórmula Id en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son según lo que se define más arriba y R^6 es hidrógeno o halógeno, y mediante la reacción de aquellos compuestos con un agente de oxidación orgánico o inorgánico apropiado, por ejemplo un peroxiácido, tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico, ácido peracético o peróxido de hidrógeno, un alcoxiperóxido o un peryodato, tal como peryodato de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como cloruro de rutenio (III), opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono, un alcohol, por ejemplo metanol, un disolvente polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, agua o ácido acético, o una mezcla de los mismos. Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de -80°C a 150°C , preferiblemente de -20°C a 120°C . Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen por ejemplo en J. Org. Chem., 2003 (68) 3849-3859; J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 500-511; Bioorg. Med. Chem., 1999 (9) 1837-1844. Se requiere un equivalente de agente de oxidación para convertir un sulfuro en el sulfóxido correspondiente. Se requieren dos equivalentes del agente de oxidación para convertir un sulfuro en la sulfona correspondiente.

5) Los compuestos de fórmula Ig en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son según lo que se define más arriba, pueden prepararse, por ejemplo, partiendo de los compuestos de fórmula Ie en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son según lo que se define más arriba

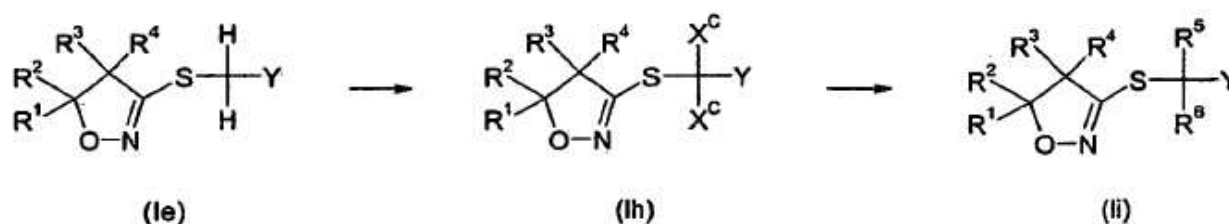


mediante la reacción de aquellos compuestos con un agente halogenante, por ejemplo bromo o una N-halo-succinimida, tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, para formar compuestos de fórmula If en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son según lo que se define más arriba, y X^c es halógeno, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo ácido acético o un hidrocarburo halogenado, tal como tetracloruro de carbono o diclorometano, en un intervalo de temperatura de -80°C a 120°C , preferiblemente de -20°C a 60°C . Los compuestos de fórmula If en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son según lo que se define más arriba y X^c es halógeno después pueden oxidarse directamente según lo que se describe en el punto 4), u opcionalmente en una segunda etapa se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula

$M-R^5$,

en la que R^5 es flúor y $M-R^5$ es una sal apropiada o un compuesto organometálico en el que M es por ejemplo Li, MgBr, Na, K, Ag o tetraalquilamonio, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo SnCl_4 , opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos, por ejemplo hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo acetonitrilo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano, en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 80°C . Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en J. Org. Chem., 1998 (63) 3706-3716; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1995 (22) 2845-2848; Synthesis 1982 (2), 131-132; Liebigs Annalen, 1993, 49-54 y Synth. Commun., 1990 (20) 1943-1948.

6) Los compuestos de fórmula Ii en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son según lo que se define más arriba, pueden prepararse, por ejemplo, partiendo de los compuestos de fórmula Ie en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son según lo que se define más arriba



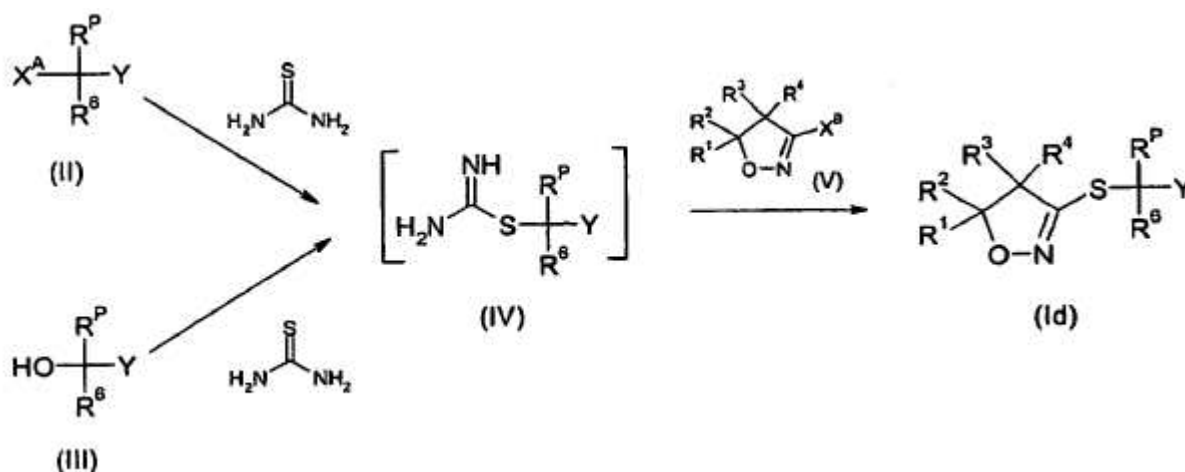
mediante la reacción de aquellos compuestos con un agente halogenante, por ejemplo bromo o una N-halosuccinimida, tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, para formar compuestos de fórmula Ih en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son según lo que se define más arriba y X^c es halógeno, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo ácido acético o un hidrocarburo halogenado, tal como tetracloruro de carbono o diclorometano, en un intervalo de temperatura de -80°C a 120°C, preferiblemente de -20°C a 60°C. Los compuestos de fórmula Ih en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son según lo que se define más arriba y X^c es halógeno después pueden oxidarse directamente según lo que se describe en el punto 4), u opcionalmente en una segunda o tercera etapa pueden hacerse reaccionar con los compuestos de fórmula

M-R⁵ y/o M-R⁶,

en la que R⁵ y/o R⁶ son flúor y M-R⁵ y/o M-R⁶ son una sal apropiada o un compuesto organometálico en el que M es por ejemplo Li, MgBr, Na, K, Ag o tetraalquilamonio, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo SnCl₄, opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos, por ejemplo hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo acetonitrilo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano, en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C, preferiblemente de -80°C a 80°C. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en J. Org. Chem., 1998 (63) 3706-3716; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1995 (22) 2845-2848; Synthesis 1982 (2), 131-132; Liebigs Annalen, 1993, 49-54 y Synth. Commun., 1990 (20) 1943-1948.

Métodos para reacciones de acoplamiento

7) Los compuestos de fórmula Id según lo que se define en el punto 4) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula II en la que R⁶ e Y son según lo que se define más arriba, R^p es según lo que se define en el punto 4) y X^A es un grupo saliente tal como haluro por ejemplo bromuro o cloruro, un alquilsulfonato, por ejemplo metilsulfonato, un arilsulfonato, por ejemplo p-toluenosulfonato, o un haloalquilsulfonato, por ejemplo trifluorometilsulfonato, con tiourea, opcionalmente en presencia de un diluyente por ejemplo acetonitrilo o un alcohol, por ejemplo etanol, opcionalmente en presencia de un yoduro alcalino, por ejemplo yoduro de sodio o yoduro de potasio, en un intervalo de temperatura de -30°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 80°C, para dar un intermedio de isotiourea de fórmula IV, que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V

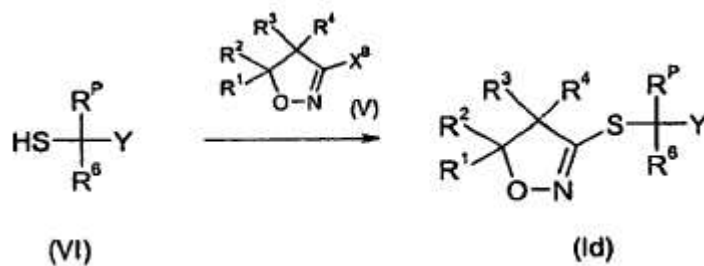


en la que R¹, R², R³ y R⁴ son según lo que se define más arriba, y X^B es un grupo saliente apropiado tal como halógeno, por ejemplo cloro, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, por ejemplo p-toluenosulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo, o nitro, en presencia de una base, tal como un carbonato, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio, o un hidróxido, por ejemplo hidróxido de potasio, o un alcóxido, por ejemplo alcóxido de sodio, opcionalmente en presencia de un yoduro alcalino, por ejemplo yoduro de sodio o bromuro de sodio, opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, un éter, por ejemplo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente polar, por ejemplo

agua, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, o una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en un intervalo de temperatura de 20°C a 200°C, preferiblemente de 50°C a 150°C, opcionalmente en presencia de un gas inerte por ejemplo nitrógeno, y opcionalmente bajo irradiación de microondas. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 04/013106 y WO 06/024820.

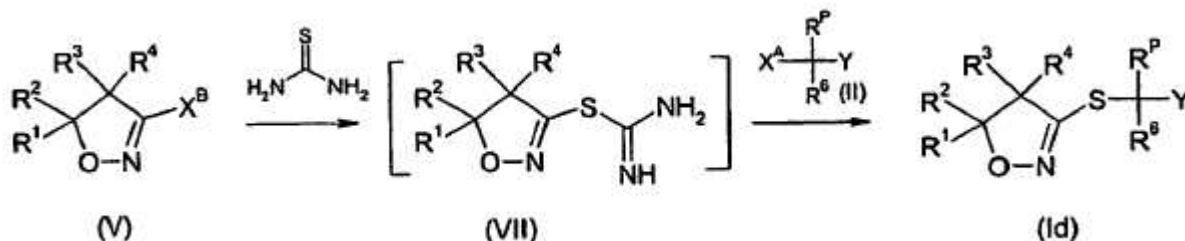
8) Otro método para preparar intermedios de fórmula IV, en la que R⁶ e Y son según lo que se define más arriba y R^P es según lo que se define en el punto 4), es hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III, en la que R⁶ e Y son según lo que se define más arriba y R^P es según lo que se define en el punto 4), con tiourea en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido hidroclicórico o ácido hidrobromico, o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, y opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un éter, por ejemplo 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente polar, por ejemplo agua o N,N-dimetilformamida, o una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en un intervalo de temperatura de 20°C a 270°C, preferiblemente de 20°C a 150°C, opcionalmente bajo irradiación de microondas. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en Buchwald and Neilsen, JACS, 110(10), 3171-3175 (1988); Frank y Smith, JACS, 68, 2103-2104 (1946); Vetter, Syn. Comm., 28, 3219-3233 (1998). El intermedio IV después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V según lo que se describe en el punto 7) para producir un compuesto de fórmula Id según lo que se describe en el punto 7).

9) Otro método para preparar los compuestos de fórmula Id según lo que se define en el punto 4) es hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VI en la que R⁶ e Y son según lo que se define más arriba y R^P es según lo que se define en el punto 4),



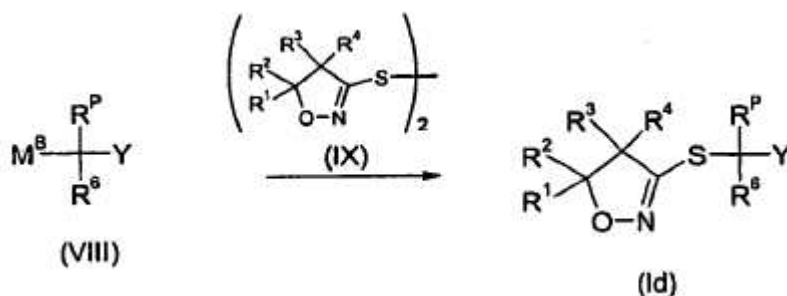
con un compuesto de fórmula V según lo que se define en el punto 7), en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo una amida, tal como N,N-dimetilformamida, o un alcohol, tal como etanol, en un intervalo de temperatura de 0°C a 100°C, preferiblemente de 20°C a 50°C, y opcionalmente bajo una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo en los documentos WO 01/012613, WO 02/062770 y WO 04/010165.

10) Alternativamente, los compuestos de fórmula Id según lo que se define en el punto 4) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula V según lo que se define en el punto 7) con tiourea, opcionalmente en presencia de un diluyente por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, en un intervalo de temperatura de -30°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 80°C, para dar un intermedio de isotiourea de fórmula VII,



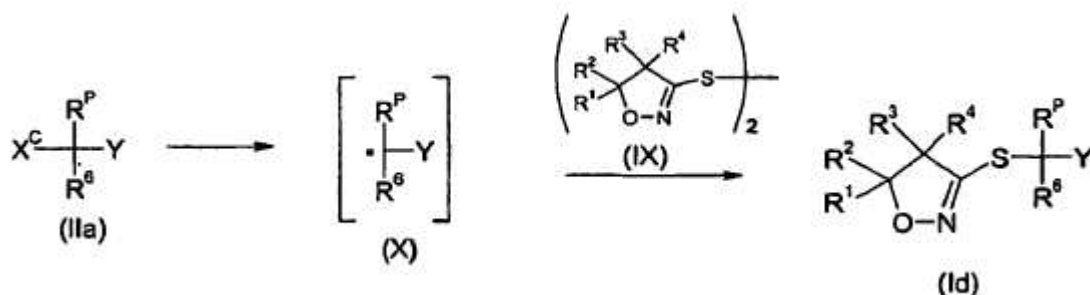
que después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula II según lo que se define en el punto 7) en presencia de una base, tal como un carbonato, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógenocarbonato de potasio, o un hidróxido, por ejemplo hidróxido de potasio, o un alcóxido, por ejemplo alcóxido de sodio, opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, un disolvente polar, por ejemplo agua o N,N-dimetilformamida, o una mezcla de disolventes, en un intervalo de temperatura de 0°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 100°C. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en el documento WO 05/095352.

11) Otro método para preparar los compuestos de fórmula Id según lo que se define en el punto 4) es hacer reaccionar u reactivo organometálico de la fórmula VIII en la que R⁶ e Y son según lo que se define más arriba, R^P es según lo que se define en el punto 4) y M^B es un grupo tal como MgCl, MgBr, ZnBr o Li,



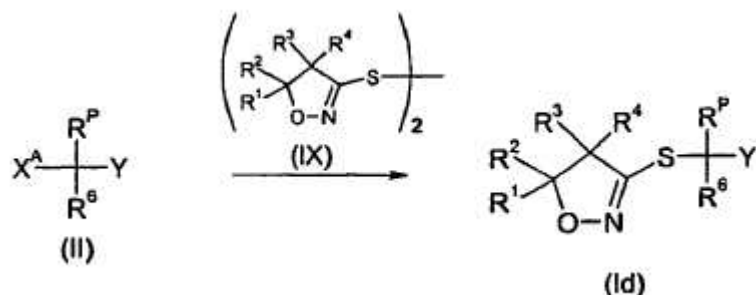
con un compuesto de fórmula IX en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son según lo que se define más arriba opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo un éter, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, en un intervalo de temperatura de -150°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 50°C , y opcionalmente bajo una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno. El disulfuro de fórmula IX puede formarse in situ o prepararse en forma separada, por ejemplo mediante la oxidación del sulfuro correspondiente, que a su vez se describe en el documento JP 2004/224714. En la literatura se conocen procesos similares y se describen, por ejemplo en J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1991, 993-994, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1992 (24) 3371-3375, J. Org. Chem., 1989 (54) 2452-2453.

12) Otro método para preparar los compuestos de fórmula Id según lo que se define en el punto 4) es hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIa en la que R^B e Y son según lo que se define más arriba, R^P es según lo que se define en el punto 4) y X^C es un grupo funcional que puede escindirse como un radical, por ejemplo un halógeno, tal como bromo o cloro,



con un iniciador radical o un precursor del mismo y con un compuesto de fórmula IX según lo que se define en el punto 11), opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo un fosfato o hidrógeno fosfato tal como hidrógeno fosfato disódico, un carbonato, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de potasio, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo un disolvente polar, tal como agua o N,N-dimetilformamida, o mezclas de los mismos, en un intervalo de temperatura de -50°C a 180°C , preferiblemente de -20°C a 50°C , y opcionalmente bajo una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno. Como iniciador radical o precursores pueden utilizarse por ejemplo ditionito de sodio o hidroximetilsulfonato de sodio.

13) Otro método para preparar los compuestos de fórmula Id según lo que se define en el punto 4) es hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II según lo que se define en el punto 7),



con un compuesto de fórmula IX según lo que se define en el punto 11), en presencia de un agente reductor, por ejemplo un hidruro, tal como borohidruro de sodio, un metal, tal como zinc, o un hidrosulfito, tal como hidrosulfito de sodio, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo un hidróxido, tal como hidróxido de sodio, un fosfato o hidrógeno fosfato, tal como hidrógeno fosfato disódico, o una amina, tal como trietilamina, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo agua, un ácido, tal como ácido acético o ácido hidrocórico, un alcohol tal como metanol, un éter tal como tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, en un intervalo de temperatura de -50°C

a 180°C, preferiblemente de -20°C a 50°C, y opcionalmente bajo una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno.

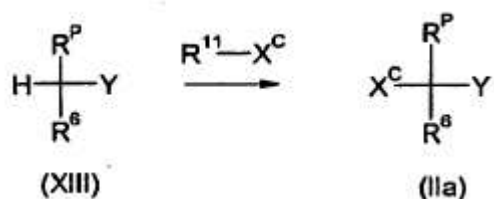
Métodos generales para fabricar intermedios heterocíclicos

15) Los compuestos de fórmula II según lo que se define en el punto 7) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula III según lo que se define en el punto 8)



con un agente halogenante, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, tribromuro fosforoso, tricloruro fosforoso o cloruro de tionilo, o con un cloruro de alquil-, aril- o halo-alkilsulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o cloruro de trifluorometilsulfonilo, o con una combinación de tetrabromuro de carbono y trifenil fosfina, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono, un éter, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, o un ácido, tal como ácido acético, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una amina, tal como trietil amina, en un intervalo de temperatura de -50°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 50°C. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en J. Med. Chem. 2005 (48) 3438-3442, J. Org. Chem., 2005 (70) 2274-2284, Org. and Biomolecular Chem., 2005 (3) 1013-1024, Bioorg. Med. Chem. 2004 (13) 363-384, Tetrahedron Asymmetry 2004 (15) 3719-3722.

16) Alternativamente, los compuestos de fórmula IIa, en la que R^B e Y son según lo que se define más arriba, R^P es según lo que se define en el punto 4) y X^C es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo bromo o cloro, pueden prepararse



mediante la reacción de compuestos de fórmula XIII en la que R^B e Y son según lo que se define más arriba, R^P es según lo que se define en el punto 4), con los compuestos de fórmula R^{I1}-X^C, en la que X^C es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo bromo o cloro, y R^{I1} es un grupo funcional que puede escindirse para generar X^C como un radical, opcionalmente en presencia de un diluyente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono, un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, un compuesto aromático, por ejemplo tolueno, un disolvente polar, por ejemplo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o agua, o una mezcla de los mismos. Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de -50°C a 120°C, preferiblemente de -5°C a 100°C. Las reacciones pueden llevarse a cabo opcionalmente en presencia de luz y/o un iniciador radical tal como un peróxido, por ejemplo dibenzoylperóxido, o un compuesto azo, por ejemplo 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN). Los compuestos apropiados de fórmula R^{I1}-X^C incluyen los compuestos en los que R^{I1} es un grupo succinimida, por ejemplo N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida. En la literatura se conocen procesos similares y se describen, por ejemplo Tetrahedron, 1988 (44) 461469; Journal of Organic Chemistry, 1981 (46) 679-686; J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1.985 (6), 1167-1170.

17) Los compuestos de fórmula XVa en la que Y es según lo que se define más arriba pueden prepararse convenientemente



mediante la reacción de compuestos de fórmula XIV en la que Y es según lo que se define más arriba con un agente de oxidación inorgánico apropiado, tal como permanganato de potasio, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, en un disolvente apropiado, tal como agua. Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente de 80°C a 120°C. En la literatura se conocen procesos

similares y se describen, por ejemplo en J. Heterocyclic Chem. 1987 (24) 1275-79.

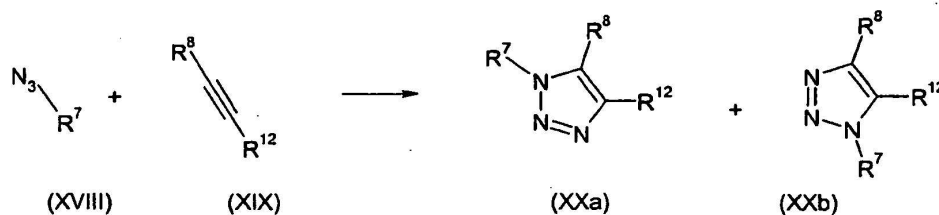
19) Alternativamente, los compuestos de fórmula IIIb, en la que Y es según lo que se define más arriba, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula XV,



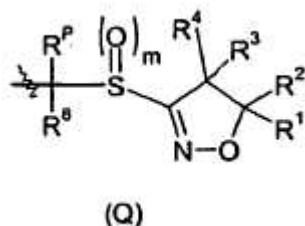
5 en la que Y es según lo que se define más arriba y R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀, con un agente reductor, por ejemplo un hidruro de metal, tal como hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, o diborano, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo un éter, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un alcohol, tal como metanol o etanol, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno. Dichas reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de -50°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a 80°C. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en Tetrahedron Asymmetry 2004 (15) 3719-3722, J. Med. Chem., 2004 (47) 2176-2179, Heterocyclic Communications 2002 (8) 385-390, J. Antibiotics, 1995 (48) 1320-1329.

Métodos para fabricar intermedios de triazol

15 20) Los compuestos de fórmula XXa o compuestos de fórmula XXb, en las que R⁷ y R⁸ son según lo que se define más arriba,

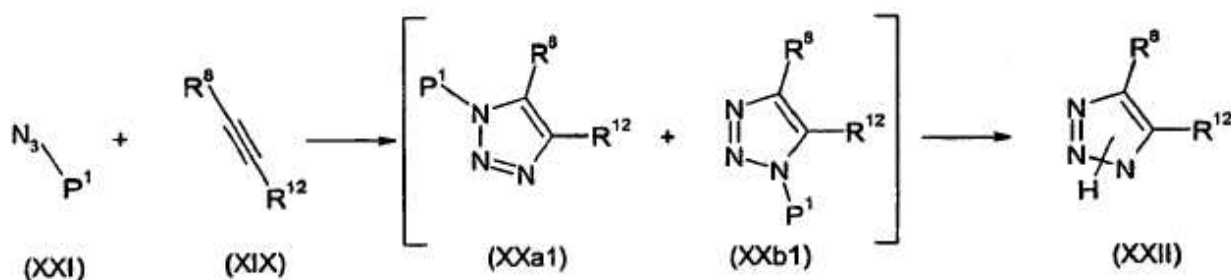


y R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, tetrahidro-piran-2-iloximetilo, alcoxicarbonilo C₁-C₁₀, formilo, o el grupo Q



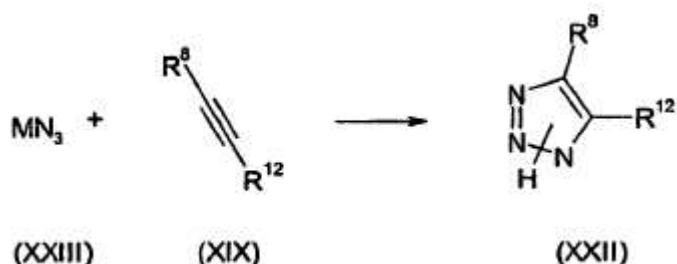
20 en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son según lo que se define más arriba, R^P es según lo que se define en el punto 4), y m es según lo que se define más arriba, preferiblemente m es 0, pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula XVIII, en la que R⁷ es según lo que se define más arriba, con compuestos de fórmula XIX, en la que R⁸ y R¹² son según lo que se define más arriba, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador metálico de transición, tal como CuCl, CuI, CuBr₂, cobre en polvo, opcionalmente en presencia de un diluyente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono, un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un compuesto aromático, por ejemplo tolueno, un alcohol, por ejemplo metanol, una amida, por ejemplo N,N-dimetilformamida, agua o una mezcla de los mismos. Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de -50°C a 200°C, preferiblemente de 0°C a 160°C. Dependiendo de las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula XVa y XVb se obtienen exclusivamente o como mezclas en proporciones variables. En la literatura se conocen procesos similares y se describen en, por ejemplo European Journal of Organic Chemistry, 2004 3789-3791; Journal of Fluorine Chemistry, 2004 (125) 1415-1423;

21) Los compuestos de fórmula XXII, en la que R⁸ es según lo que se define más arriba y R¹² es según lo que se define en el punto 20),



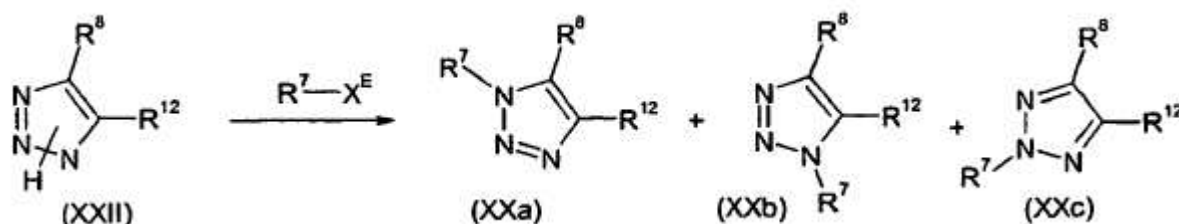
pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de fórmula XXI, en la que P^1 es un resto orgánico que puede escindirse después de la reacción, con los compuestos de fórmula XIX, en la que R^8 es según lo que se define más arriba y R^{12} es según lo que se define en el punto 20), opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador metálico de transición, tal como CuCl , CuI , CuBr_2 , cobre en polvo, opcionalmente en presencia de un diluyente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono, un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un compuesto aromático, por ejemplo tolueno, un alcohol, por ejemplo metanol, una amida, por ejemplo N,N-dimetil-formamida, agua o una mezcla de los mismos. Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de -50°C a 200°C , preferiblemente de 0°C a 160°C . La reacción inicialmente lleva a intermedios de fórmula Xxa1 y XXb1. Dependiendo de las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula Xxa1 y XXb1 se obtienen exclusivamente o como mezclas en proporciones variables. Los grupos P^1 apropiados incluyen grupos trialquilsililo, tales como trimetilsililo, u opcionalmente grupos bencilo sustituidos, tales como bencilo o 4-metoxibencilo. El grupo protector se escinde in situ en condiciones de reacción o en una etapa separada. En la literatura se conocen procesos similares y se describen en, por ejemplo Molecular Diversity, 2003 (7) 171-174; J. Heterocyclic Chemistry, 1976 (13) 589-592; WO 04/106324; J. Med. Chem., 2004 (47) 2176-2179.

22). Alternativamente, los compuestos de fórmula XXII según lo que se define en el punto 21) pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de fórmula XXIII



en la que MN_3 es una sal azida inorgánica, usualmente azida de sodio, con los compuestos de fórmula XIX según lo que se define en el punto 20), opcionalmente en presencia de un diluyente tal como DMSO, tolueno, acetonitrilo, un alcohol, por ejemplo etanol, una amida, por ejemplo N,N-dimetilformamida, agua o una mezcla de los mismos. Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un intervalo de temperatura de -50°C a 200°C , preferiblemente de 0°C a 160°C . En la literatura se conocen procesos similares y se describen, por ejemplo en el documento US 6.051.717; Tetrahedron Letters, 2001 (42) 9114.

23). Los compuestos de fórmula XXa, XXb y/o XXc según lo que se define en el punto 20) pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de fórmula XXII según lo que se define en el punto 21) con los compuestos de fórmula $\text{R}^7\text{-X}^E$



en la que R^7 es según lo que se define más arriba y X^E es un grupo saliente apropiado, tal como halógeno, por ejemplo bromuro, cloruro o yoduro, un carboxilato, tal como acetato, o un alquilsulfonato, por ejemplo metilsulfonato, o un arilsulfonato, por ejemplo p-toluenosulfonato, en presencia de una base, por ejemplo un carbonato, tal como

carbonato de potasio, un hidróxido, tal como hidróxido de potasio, un hidruro de metal, tal como hidruro de sodio, una amina, tal como trietilamina, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo un éter, tal como tetrahidrofurano, una amida, tal como N,N-dimetilformamida, un alcohol, tal como metanol, acetonitrilo o acetona o mezclas de los mismos, y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como bromuro de trimetilamonio, en un intervalo de temperatura de -120°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 80°C . Dependiendo de las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula XXa, XXb y XXc se obtienen exclusivamente o como mezclas en proporciones variables. Dichos procesos son conocidos en la literatura y se describen, por ejemplo, en *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004 (14) 2401-2405; WO 04/018438 and US 4.820.844.

24) La síntesis de 1,2,3-triazoles y derivados de los mismos son bien conocidos dentro de la literatura, por lo que para un debate general de sus síntesis véase Tome, A. C. *Product class 13: 1,2,3-triazols. Science of Synthesis* (2004), 13 415-601; H. Wamhoff, 1,2,3-Triazols. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (1984), 4A 669-733; W.-Q. Fan, A. Katritzky, 1,2,3-Triazols. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (1996), 4 1-127; B. B. Sharpless *Synthesis*, 2005 (9) 1514-1520; K. Banert, *European Journal of Organic Chemistry*, 2005 3704-3714; V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko, *Russ. Chem. Rev.* 2005 (74) 339-379; M. Begtrup, *Acta Chemica Scandinavica* (1990), 44(10), 1050-7. R. F. Coles, C. S. Hamilton, *Journal of the American Chemical Society* (1946), 68 1799-801; M. Begtrup *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1988 (97) 573-597. Xu, Bo; Mae, Masayuki; Hong, Jiyoung A.; Li, Youhua; Hammond, Gerald B., *Synthesis* (2006), (5), 803-806. Mae, Masayuki; Hong, Jiyoung A.; Xu, Bo; Hammond, Gerald B. *Organic Letters* (2006), 8(3), 479-482. Buckle, Derek R.; Rockell, Caroline J. M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1972-1999) (1982), (2), 627-30. Journet, Michel; Cai, Dongwei; Hughes, David L.; Kowal, Jason J.; Larsen, Robert D.; Reider, Paul J., *Organic Process Research & Development* (2005), 9(4), 490-498. US 6.051.717.

Los compuestos de fórmula I en conformidad con la invención pueden utilizarse como herbicidas en forma no modificada, tal como se obtienen en la síntesis, pero en general son formulados en composiciones herbicidas en diversas maneras mediante la utilización de adyuvantes de formulación, tales como vehículos, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones pueden estar en diversas formas físicas, por ejemplo en la forma de polvos para uso externo, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, pelets efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones aceite en agua, fluidos en aceite, dispersiones acuosas, dispersiones aceitosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un disolvente orgánico miscible en agua como vehículo), películas de polímero impregnadas o en otras formas conocidas por ejemplo del *Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products*, 5^o Edición, 1999. Dichas formulaciones pueden utilizarse directamente o diluirse previo al uso. Las diluciones pueden realizarse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones pueden prepararse por ejemplo mediante el mezclado del principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener las composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, soluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también pueden formularse con otros adyuvantes, tales como sólidos finamente divididos, aceites minerales, aceites de origen vegetal o animal, aceites modificados de origen vegetal o animal, disolventes orgánicos, agua, sustancias tensioactivas o combinaciones de los mismos: Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas que consisten en un polímero. Las microcápsulas contienen los principios activos en un vehículo poroso. Esto permite que los principios activos sean liberados en el medio en cantidades controladas (por ejemplo liberación lenta). Las microcápsulas usualmente poseen un diámetro de 0,1 a 500 micrones. Las mismas contienen los principios activos en una cantidad de aproximadamente de 25 a 95 % en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas en dispersión líquida o sólida o en forma de una solución apropiada. Las membranas de encapsulado comprenden, por ejemplo, gomas naturales o sintéticas, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros químicamente modificados y xantanos de almidón u otros polímeros que son conocidos para la persona con experiencia en la técnica en este sentido. Alternativamente, pueden formarse microcápsulas muy finas en las que el principio activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas no están encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son apropiados para la preparación de las composiciones en conformidad con la invención son conocidos per se. Como vehículos 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, alquil ésteres de ácido acético, diacetona alcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, 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, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isoctano, 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 (PEG400), ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, éter metílico de propilenglicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter metílico de propilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes de peso molecular más alto, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona y similares. Agua es en general el vehículo de elección para diluir los concentrados. Los vehículos sólidos apropiados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofílicas, sílice, arcilla de atapulgita, kieselguhr, piedra caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, cáscara de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, cáscaras de nuez molidas, lignina y sustancias similares, según se describe, por ejemplo, en CFR 180.1001. (c) & (d).

Un gran número de sustancias tensioactivas pueden utilizarse ventajosamente en ambas formulaciones sólidas y líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un vehículo previo al uso. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas y pueden utilizarse como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión o para otras fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de sulfatos de alquilo, tales como lauril sulfato de dietanolamónio; sales de alquilarylsulfonatos, tales como dodecylbencenosulfonato de calcio; productos de adición de óxido de alquileo / alquilfenol, tales como etoxilato de nonilfenol; productos de adición de óxido de alquileo / alcohol, tales como etoxilato de tridecylalcohol; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutylnaftalenosulfonato de sodio; dialquil ésteres de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminos cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamónio, polietilenglicol ésteres de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloqueo de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de mono- y di-alquylfosfato ésteres; y también otras sustancias descritas por ejemplo en "McCUTCHEON'S Detergents and Emulsifiers Annual" MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey, 1981.

Otros adyuvantes que usualmente pueden utilizarse en formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de cristalización, modificadores de viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, anti-oxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, auxiliares de mezclado, agentes antiespuma, agentes formadores de complejos, sustancias neutralizantes o modificadoras de pH y tampones, inhibidores de corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de captación, micronutrientes, plastificantes, agentes deslizantes, lubricantes, dispersantes, agentes espesantes, anticongelantes, microbicidas, y también fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones en conformidad con la invención adicionalmente pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, ésteres de alquilo de dichos aceites o mezclas de dichos aceites y derivados de aceite. La cantidad de aditivo de aceite en la composición en conformidad con la invención es en general de 0,01 a 10 %, en base a la mezcla de pulverización. Por ejemplo, el aditivo de aceite puede añadirse al tanque de pulverización en la concentración deseada después de que la mezcla de pulverización haya sido preparada. Los aditivos de aceite preferibles comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo aceite de semilla de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, tal como AMIG®(Rhône-Poulenc Canada Inc.), ésteres de alquilo 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 vaca. Un aditivo preferible contiene, por ejemplo, como componentes activos esencialmente 80 % en peso de ésteres de alquilo de aceites de pescado y 15 % en peso de aceite de semilla de colza metilado, y también 5 % en peso de emulsionantes usuales y modificadores de pH. Los aditivos de aceite especialmente preferibles comprenden ésteres de alquilo de ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados de metilo de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo son importantes los ésteres de metilo de ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico. Aquellos ésteres son conocidos como laurato de metilo (CAS-111-82-0), palmitato de metilo (CAS-112-39-0) y oleato de metilo (CAS-112-62-9). Un derivado de éster de metilo de ácido graso preferible es Emery®2230 y 2231 (Cognis GmbH). Aquellos y otros derivados de aceite son también conocidos a partir de Compendium of Herbicide Adjuvants, 5ª Edición, Southern Illinois University, 2000.

La aplicación y acción de los aditivos de aceite pueden mejorarse adicionalmente mediante la combinación con sustancias tensioactivas, tales como tensioactivos no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos apropiados se detallan en las páginas 7 y 8 del documento WO 97/34485. Las sustancias tensioactivas preferibles son tensioactivos aniónicos del tipo dodecylbencilsulfonato, especialmente las sales de calcio de los mismos, y también tensioactivos no iónicos del tipo etoxilato de alcohol graso. Se da preferencia especial a alcoholes grasos C₁₂-C₂₂ etoxilados que poseen un grado de etoxilación de 5 a 40. Los ejemplos de tensioactivos comercialmente disponibles son los tipos Genapol (Clariant AG). También son preferibles los tensioactivos silicona, especialmente heptametilriloxanos modificados con óxido de polialquilo que están comercialmente disponibles por ejemplo como Silwet L-77®, y también tensioactivos perfluorados. La concentración de las sustancias tensioactivas en relación con el aditivo total es en general de 1 a 30 % en peso. Los ejemplos de aditivos de aceite que consisten en mezclas de aceite o aceites minerales o derivados de los mismos con tensioactivos son Edenor ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) o ActipronC (BP Oil UK Limited, GB).

Si se desea, también es posible que las sustancias tensioactivas mencionadas sean utilizadas en las formulaciones por sí solas, es decir sin aditivos de aceite.

Además, la adición de un disolvente orgánico a la mezcla de aditivo de aceite/tensioactivo puede contribuir con un potenciamiento adicional de acción. Los disolventes apropiados son, por ejemplo, Solvesso® (ESSO) o Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). La concentración de dichos disolventes puede ser de 10 a 80 % en peso del peso total. Los aditivos de aceite que están presentes en la mezcla con los disolventes se describen, por ejemplo, en el documento US-A-4,834,908. Un aditivo de aceite comercialmente disponible divulgado en los mismos es conocido con el nombre MERGE® (BASF Corporation). Otro aditivo de aceite que es preferible en conformidad con la invención es SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada).

Además de los aditivos de aceite detallados más arriba, a fines de potenciar la acción de las composiciones en conformidad con la invención también es posible que las formulaciones de alquilpirrolidonas (por ejemplo Agrimax®) sean añadidas a la mezcla de pulverización. Las formulaciones de redes sintéticas, por ejemplo poliacrilamida, compuestos de polivinilo o poli-1-p-menteno (por ejemplo Bond®, Courier® o Emerald®) también pueden utilizarse. También es posible que las soluciones que contienen ácido propiónico, por ejemplo Eurogkem Pen-e-trate®, sean añadidas a la mezcla de pulverización como agente potenciador de acción.

Las composiciones herbicidas en general comprenden de 0,1 a 99 % en peso, especialmente de 0,1 a 95 % en peso, de compuestos de fórmula I y de 1 a 99,9 % en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferiblemente de 0 a 25 % en peso de una sustancia tensioactiva. Mientras que los productos comerciales preferiblemente serán formulados como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Las proporciones de aplicación de los compuestos de fórmula I pueden variar dentro de límites amplios y dependerán de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (pre- o post-emergencia; preparación de semilla; aplicación al surco de las semillas; ninguna aplicación de labranza, etc.), la planta de cultivo, la hierba o maleza a ser controlada, las condiciones climáticas prevalentes, y otros factores regidos por el método de aplicación, el tiempo de aplicación y el cultivo blanco. Los compuestos de fórmula I en conformidad con la invención en general se aplican en una proporción de 10 a 2000 g/ha, especialmente de 50 a 1000 g/ha.

Las formulaciones preferibles poseen especialmente las siguientes composiciones (% = por ciento en peso):

25 Concentrados emulsionables:

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

Polvos:

30 principio activo: 0,1 a 10 %, preferiblemente 0,1 a 5 %
 vehículo sólido: 99,9 a 90 %, preferiblemente 99,9 a 99 %

Concentrados en suspensión:

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

Polvos humectables:

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

40 Gránulos:

principio activo: 0,1 a 30 %, preferiblemente 0,1 a 15 %
 vehículo sólido: 99,5 a 70 %, preferiblemente 97 a 85 %

Los siguientes Ejemplos además ilustran, pero no limitan, la invención.

45 Ejemplos de Formulación para herbicidas de fórmula I (% = % en peso)

<u>F1. Concentrados emulsionables</u>	a)	b)	c)	d)
principio activo	5 %	10 %	25 %	50 %
dodecilbencenosulfonato de calcio	6 %	8 %	6 %	8 %
éter poliglicol de aceite de castor (36 mol de óxido de etileno)	4 %	-	4 %	4 %
éter poliglicol de octilfenol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	4 %	-	2 %
NMP	-	-	10 %	20 %
mezcla de hidrocarburo aromático C ₉ -C ₁₂	85 %	78 %	55 %	16 %

Pueden obtenerse emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de dichos concentrados mediante la dilución con agua.

<u>F2. Soluciones</u>	a)	b)	c)	d)
principio activo	5 %	10 %	50 %	90 %
1-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-propano	-	20 %	20 %	-
polietilenglicol MW 400	20 %	10 %	-	-
NMP	-	-	30%	10%
mezcla de hidrocarburo aromático C ₉ -C ₁₉₂	75 %	60 %	-	-

5 Las soluciones son apropiadas para el uso en forma de microgotas.

<u>F3. Polvos humectables</u>	a)	b)	c)	d)
principio activo	5 %	25 %	50 %	80 %
lignosulfonato de sodio	4 %	-	3 %	-
lauril sulfato de sodio	2 %	3 %	-	4 %
diisobutilnaftaleno sulfonato de sodio	-	6 %	5 %	6 %
éter poliglicol de octilfenol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	1 %	2 %	-
ácido silícico altamente dispersado	1 %	3 %	5 %	10 %
caolín	88 %	62 %	35 %	-

El principio activo se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino apropiado, lo que logra polvos humectables que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

<u>F4. Gránulos recubiertos</u>	a)	b)	c)
principio activo	0,1 %	5 %	15%
ácido silícico altamente dispersado	0,9 %	2 %	2 %
vehículo inorgánico (diámetro de 0,1 - 1 mm)	99,0 %	93 %	83 %
por ejemplo CaCO ₃ o SiO ₂			

10

El principio activo se disuelve en cloruro de metileno y se aplica al vehículo mediante pulverización, y el disolvente después se evapora al vacío.

F5. Gránulos recubiertos

	a)	b)	c)
principio activo	0,1 %	5 %	15 %
polietilenglicol MW 200	1,0 %	2 %	3 %
ácido silícico altamente dispersado	0,9 %	1 %	2 %
vehículo inorgánico (diámetro de 0,1 - 1 mm)	98,0 %	92 %	80 %
por ejemplo CaCO_3 o SiO_2			

El principio activo finalmente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, al vehículo humedecido con polietilenglicol. De esta manera se obtienen gránulos recubiertos no empolvados.

F6. Gránulos de extrusora

	a)	b)	c)	d)
principio activo	0,1 %	3 %	5 %	15 %
lignosulfonato de sodio	1,5 %	2 %	3 %	4 %
carboximetilcelulosa	1,4 %	2 %	2 %	2 %
caolín	97,0 %	93 %	90 %	79 %

5

El principio activo se mezcla y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye y después se seca en una corriente de aire.

F7. Polvos

	a)	b)	c)
principio activo	0,1 %	1 %	5 %
talco	39,9 %	49 %	35 %
caolín	60,0 %	50 %	60 %

10 Los polvos listos para usar se obtienen mediante el mezclado del principio activo con los vehículos y la molienda de la mezcla en un molino apropiado.

F8. Concentrados en suspensión

	a)	b)	c)	d)
principio activo	3 %	10 %	25 %	50 %
etilenglicol	5 %	5 %	5 %	5 %
éter poliglicol de nonilfenol (15 mol de óxido-de etileno)		1 %	2 %	-
lignosulfonato de sodio	3 %	3 %	4 %	5 %
carboximetilcelulosa	1 %	1 %	1 %	1 %
solución acuosa de formaldehído 37 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
emulsión de aceite de silicona	0,8 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %
agua	87 %	79 %	62 %	38%

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, lo que da un concentrado en suspensión del que pueden obtenerse suspensiones de cualquier concentración deseada por la dilución con agua.

15 La invención también se refiere a un método para controlar las plantas que comprende aplicar a las plantas o al sitio de la misma una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o de una composición que

comprende dicho compuesto.

La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento de plantas que comprende aplicar a las plantas o al sitio de la misma una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o de una composición que comprende dicho compuesto.

- 5 La invención también se refiere a un método para controlar selectivamente hierbas y malezas en los cultivos de plantas útiles que comprende aplicar a las plantas útiles o sitio de las mismas o al área de cultivo una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o de una composición que comprende dicho compuesto.

10 Los cultivos de plantas útiles en los que puede utilizarse la composición en conformidad con la invención incluyen cereales, por ejemplo cebada y trigo, algodón, semilla de colza, maíz, arroz, soja, remolacha y caña de azúcar, especialmente cereales y maíz.

Los cultivos también pueden incluir árboles, tales como palmeras, cocoteros u otras nueces, y vides, tales como parras.

15 Las hierbas y malezas que deben ser controladas pueden ser especies monocotiledóneas, por ejemplo *Agrostis*, *Alopecurus*, *Avena*, *Bromus*, *Cyperus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Lolium*, *Monochoria*, *Rottboellia*, *Sagittaria*, *Scirpus*, *Setaria*, *Sida* y *Sorghum*, y especies dicotiledóneas, por ejemplo *Abutilon*, *Amaranthus*, *Chenopodium*, *Chrysanthemum*, *Galium*, *Ipomoea*, *Nasturtium*, *Sinapis*, *Solarium*, *Stellaria*, *Veronica*, *Viola* y *Xanthium*.

20 Se debe entender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han hecho tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ejemplo inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO y HPPD) mediante métodos convencionales de reproducción o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha hecho tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción es Clearfield® summer rape (canola). Los ejemplos de cultivos que se han hecho tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen por ejemplo variedades de maíz resistentes al glifosato y glufosinato –comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

25 También se debe entender que los cultivos son aquellos que se han hecho resistentes a insectos dañinos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo maíz Bt (resistente al barrenador europeo del maíz), algodón Bt (resistente al picudo del algodón) y también papas Bt (resistentes al escarabajo Colorado). Los ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NI® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que es formada naturalmente por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*. Los ejemplos de toxinas, o plantas transgénicas capaces de 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. Los ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protecta®. Los cultivos de plantas o material de semilla de las mismas pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de insectos (eventos transgénicos "apilados"). Por ejemplo, la semilla puede tener la capacidad de expresar una proteína insecticida Cry3 y ser al mismo tiempo tolerante al glifosato.

35 También debe entenderse que los cultivos son aquellos que se obtienen mediante métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética y contienen los así denominados rasgos de producción (por ejemplo estabilidad de almacenamiento mejorada, mayor valor nutricional y sabor mejorado).

40 Las áreas bajo cultivo incluyen tierra en la que las plantas de cultivo ya están creciendo y la tierra prevista para el cultivo con aquellas plantas de cultivo.

Los compuestos de fórmula I en conformidad con la invención también pueden utilizarse en combinación con otros herbicidas. En particular, las siguientes mezclas del compuesto de fórmula I son importantes:

Mezclas de un compuesto de fórmula I con S-metolaclor (549) o un compuesto de fórmula I con metolaclor (548).

45 Mezclas de un compuesto de fórmula I con una triazina (por ejemplo compuesto de fórmula I + ametrina (20), compuesto de fórmula I + atrazina (37), compuesto de fórmula I + cianazina (183), compuesto de fórmula I + dimetametrina (259), compuesto de fórmula I + metribuzina (554), compuesto de fórmula I + prometona (665), compuesto de fórmula I + prometrina (666), compuesto de fórmula I + propazina (672), compuesto de fórmula I + simazina (730), compuesto de fórmula I + siinetrina (732), compuesto de fórmula I + terbutetona (774), compuesto de fórmula I + terbutilazina (775), compuesto de fórmula I + terbutrina (776), compuesto de fórmula I + trietazina (831)). Particularmente preferibles son las mezclas de un compuesto de fórmula I con atrazina, metribuzina, prometona o con terbutilazina.

55 Mezclas de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de HPPD (por ejemplo compuesto de fórmula I + isoxaflutol (479), compuesto de fórmula I + mesotriona (515), compuesto de fórmula I + sulcotriona (747), compuesto de fórmula I + tembotriona (CAS RN 335104-84-2), compuesto de fórmula I + topamezona (CAS RN 210631-68-8), compuesto de fórmula I + 4-hidroxi-3-[[[2-(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-

en-2-ona (CAS RN 352010-68-5), compuesto de fórmula I + 4-hidroxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona).

Mezclas de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de HPPD y una triazina.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con glifosato (419).

- 5 Mezclas de un compuesto de fórmula I con glifosato y un inhibidor de HPPD (por ejemplo compuesto de fórmula I + glifosato + isoxaflutol, compuesto de fórmula I + glifosato + mesotriona, compuesto de fórmula I + glifosato + sulcotriona, compuesto de fórmula I + glifosato + tembotriona, compuesto de fórmula I + glifosato + topramezona, compuesto de fórmula I + glifosato + 4-hidroxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo [3.2.1]oct-3-en-2-ona, compuesto de fórmula I + glifosato + 4-hidroxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona).

Mezclas de un compuesto de fórmula I con glufosinato-amonio (418).

- 15 Mezclas de un compuesto de fórmula I con glufosinato-amonio y un inhibidor de HPPD (por ejemplo compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + isoxaflutol, compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + mesotriona, compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + sulcotriona, compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + tembotriona, compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + topramezona, compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + 4-hidroxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1] oct-3-en-2-ona, compuesto de fórmula I + glufosinato-amonio + 4-hidroxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo [3.2.1]oct-3-en-2-ona).

- 20 Mezclas de un compuesto de fórmula I con una triazolinona (por ejemplo compuesto de fórmula I + amicarbazona (21)).

- 25 Mezclas de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de ALS (por ejemplo compuesto de fórmula I + clorsulfurona (147), compuesto de fórmula I + cinosulfurona (154), compuesto de fórmula I + cloransulam-metilo (164), compuesto de fórmula I + etametsulfuron-metilo (306), compuesto de fórmula I + flazasulfurona (356), compuesto de fórmula I + foramsulfurona (402), compuesto de fórmula I + flumetsulam (374), compuesto de fórmula I + imazametabenz-metilo (450), compuesto de fórmula I + imazamox (451), compuesto de fórmula I + imazapic (452), compuesto de fórmula I + imazapir (453), compuesto de fórmula I + imazetapir (455), compuesto de fórmula I + yodosulfurona-metil-sodio (466), compuesto de fórmula I + metsulfurona-metilo (555), compuesto de fórmula I + nicosulfurona (577), compuesto de fórmula I + oxasulfurona (603), compuesto de fórmula I + primisulfurona-metilo (657), compuesto de fórmula I + prosulfurona (684), compuesto de fórmula I + piritiobac-sodio (709), compuesto de fórmula I + rimsulfurona (721), compuesto de fórmula I + sulfosulfurona (752), compuesto de fórmula I + tifensulfurona-metilo (tiameturona-metilo) (795), compuesto de fórmula I + triasulfurona (817), compuesto de fórmula I + tribenurona-metilo (822), compuesto de fórmula I + trifloxisulfurona-sodio (833), compuesto de fórmula I + tiencarbazona (BAY636)). Particularmente preferibles son las mezclas de un compuesto de fórmula I con flazasulfurona, foramsulfurona, flumetsulam, imazapir, imazetapir, yodosulfurona-metil-sodio, nicosulfurona, rimsulfurona, trifloxisulfurona-sodio o con ácido 4-[(4,5-dihidro-3-metoxi-4-metil-5-oxo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilcarbonilsulfamoil]-5-metiltofeno-3-carboxílico (BAY636).

- 40 Mezclas de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de PPO (por ejemplo compuesto de fórmula I + fomesafen (401), compuesto de fórmula I + flumioxazina (376), compuesto de fórmula I + sulfentrazona (749), compuesto de fórmula I + éster etílico de ácido[3-[2-cloro-4-fluoro-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenoxi]-2-piridiloxi]acético) (CAS RN 353292-31-6). Particularmente preferibles son las mezclas de un compuesto de fórmula I con flumioxazina, sulfentrazona o éster etílico de ácido [3-[2-cloro-4-fluoro-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenoxi]-2-piridiloxi]acético.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con dicloruro de paraquat (614).

- 45 Mezclas de un compuesto de fórmula I con pendimetalina (621) o un compuesto de fórmula I con trifluralina (836). Particularmente preferibles son las mezclas de un compuesto de fórmula I con pendimetalina.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con metamitrona (521).

Mezclas de un compuesto de fórmula I con clomazona (159).

Mezclas de un compuesto de fórmula I con metazaclor (524).

- 50 Mezclas de un compuesto de fórmula I con clodinafop-propargilo (156) o un compuesto de fórmula I con pinoxaden (CAS RN 243973-20-8).

Los productos de 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, 13ª Edición (BCPC), 2003. La referencia al glufosinato-amonio también se aplica al glufosinato, la referencia al cloransulam-metilo también se aplica al cloransulam, y la referencia al piritiobac-sodio también se aplica al piritiobac, etc.

Una proporción de mezclado del compuesto de fórmula I y el producto de mezcla es preferiblemente de 1:100 a 1000:1.

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

- 5 Además, los compuestos de fórmula I en conformidad con la invención también pueden utilizarse en combinación con otros herbicidas: compuesto de fórmula I + acetoclor (5), compuesto de fórmula I + acifluorfen-sodio (7), compuesto de fórmula I + aclonifen (8), compuesto de fórmula I + acroleína (10), compuesto de fórmula I + alaclor (14), compuesto de fórmula I + aloxidim (18), compuesto de fórmula I + alcohol alílico (CAS RN 107-18-6), compuesto de fórmula I + amidosulfurona (22), compuesto de fórmula I + aminopirialid (CAS RN 150114-71-9), compuesto de fórmula I + amitrol (aminotriazol) (25), compuesto de fórmula I + sulfamato de amonio (26), compuesto de fórmula I + anilofos (31), compuesto de fórmula I + asulam (36), compuesto de fórmula I + atraton (CAS RN 1610-17-9), compuesto de fórmula I + aviglicina (39), compuesto de fórmula I + azafenidina (CAS RN 68049-83-2), compuesto de fórmula I + azimsulfurona (43), compuesto de fórmula I + BAS 800H (CAS RN 372137-35-4), compuesto de fórmula I + BCPC (CAS RN 2164-13-8), compuesto de fórmula I + beflubutamid (55), compuesto de fórmula I + benazolina (57), compuesto de fórmula I + bencarbazona (CAS RN 173980-17-1), compuesto de fórmula I + benfluralina (59), compuesto de fórmula I + benfuresato (61), compuesto de fórmula I + bensulfurona-metilo (64), compuesto de fórmula I + bensulida (65), compuesto de fórmula I + bentazona (67), compuesto de fórmula I + benzfendizona (CAS RN 158755-95-4), compuesto de fórmula I + benzobiciclon (69), compuesto de fórmula I + benzofenap (70), compuesto de fórmula I + bifenox (75), compuesto de fórmula I + 4-bilanafos (bialafos) (77), compuesto de fórmula I + bispiribac-sodio (82), compuesto de fórmula I + borax (86), compuesto de fórmula I + bromacilo (90), compuesto de fórmula I + bromobutida (93), compuesto de fórmula I + bromofenoxima (CAS RN 13181-17-4), compuesto de fórmula I + bromoxinilo (95), compuesto de fórmula I + butaclor (100), compuesto de fórmula I + butafenacilo (101), compuesto de fórmula I + butamifos (102), compuesto de fórmula I + butralina (105), compuesto de fórmula I + butroxidima (106), compuesto de fórmula I + butilato (108), compuesto de fórmula I + ácido cacodílico (CAS RN 75-60-5), compuesto de fórmula I + clorato de calcio (CAS RN 10137-74-3), compuesto de fórmula I + cafenstrol (110), compuesto de fórmula I + carbetamida (117), compuesto de fórmula I + carfentrazona-etilo (121), compuesto de fórmula I + CDEA (CAS RN 2315-36-8), compuesto de fórmula I + CEPC (CAS RN 587-56-4), compuesto de fórmula I + clorbromurona (CAS RN 13360-45-7), compuesto de fórmula I + clorflurenol-metilo (133), compuesto de fórmula I + cloridazon (134), compuesto de fórmula I + clorimurona-etilo (135), compuesto de fórmula I + ácido de cloroacético (138), compuesto de fórmula I + clorotolurona (143); compuesto de fórmula I + clorprofam (144), compuesto de fórmula I + clortal-dimetilo (148), compuesto de fórmula I + cinidon-etilo (152), compuesto de fórmula I + cinmetilina (153), compuesto de fórmula I + cisanilida (CAS RN 34484-77-0), compuesto de fórmula I + clefoxidima (CAS RN 211496-02-5), compuesto de fórmula I + cletodima (155), compuesto de fórmula I + clomeprop (160), compuesto de fórmula I + clopiralid (162), compuesto de fórmula I + CMA (CAS RN 5902-95-4), compuesto de fórmula I + 4-CPB (CAS RN 3547-07-7), compuesto de fórmula I + CPMF, compuesto de fórmula I + 4-CPP (CAS RN 3307-39-9), compuesto de fórmula I + CPPC (CAS RN 2150-32-5), compuesto de fórmula I + cresol (CAS. RN 1319-77-3), compuesto de fórmula I + cumilurona (180), compuesto de fórmula I + cianamida (182), compuesto de fórmula I + ciclanilida (186), compuesto de fórmula I + cicloato (187), compuesto de fórmula I + ciclosulfamurona (189), compuesto de fórmula I + cicloclodima (190), compuesto de fórmula I + cihalofop-butilo (195), compuesto de fórmula I + 2,4-D (211), compuesto de fórmula I + 3,4-DA (CAS RN 588-22-7), compuesto de fórmula I + daimurona (213), compuesto de fórmula I + dalapon (214), compuesto de fórmula I + dazomet (216), compuesto de fórmula I + 2,4-DB (217), compuesto de fórmula I + 3,4-DB, compuesto de fórmula I + 2,4-DEB (CAS RN 94-83-7), compuesto de fórmula I + desmedifam (225), compuesto de fórmula I + desmetrina (CAS RN 1014-69-3), compuesto de fórmula I + dicamba (228), compuesto de fórmula I + diclobenilo (229), compuesto de fórmula I + orto-diclorobenceno (CAS RN 95-50-1), compuesto de fórmula I + para-diclorobenceno (CAS RN 106-46-7), compuesto de fórmula I + dicloroprop (234), compuesto de fórmula I + dicloroprop-P (235), compuesto de fórmula I + diclofop-metilo (238), compuesto de fórmula I + diclosulam (241), compuesto de fórmula I + metilsulfato de difenzoquat (248), compuesto de fórmula I + diflufenican (251), compuesto de fórmula I + diflufenzopir (252), compuesto de fórmula I + dimefurona (256), compuesto de fórmula I + dimepiperato (257); compuesto de fórmula I + dimetaclor (258), compuesto de fórmula I + dimetenamid (260), compuesto de fórmula I + dimetenamid-P, compuesto de fórmula I + dimetipin (261), compuesto de fórmula I + ácido dimetilarsinico (264), compuesto de fórmula I + dinitramina (268), compuesto de fórmula I + dinoterb (272), compuesto de fórmula I + difenamid (274), compuesto de fórmula I + dipropetrina (CAS RN 4147-51-7), compuesto de fórmula I + dibromuro de diquat (276), compuesto de fórmula I + ditiopir (280), compuesto de fórmula I + diuron (281), compuesto de fórmula I + DNOC (282), compuesto de fórmula I + 3,4-DP (CAS RN 3307-41-3), compuesto de fórmula I + DSMA (CAS RN 144-21-8); compuesto de fórmula I + EBEP, compuesto de fórmula I + endotal (295), compuesto de fórmula I + EPTC (299), compuesto de fórmula I + esprocarb (303), compuesto de fórmula I + etalfuralina (305), compuesto de fórmula I + etefon (307), compuesto de fórmula I + etofumesato (311), compuesto de fórmula I + etoxifen (CAS RN 188634-90-4), compuesto de fórmula I + etoxifen-etilo (CAS RN 131086-42-5), compuesto de fórmula I + etoxisulfurona (314), compuesto de fórmula I + etobenzanid (318), compuesto de fórmula I + fenoxaprop-P-etilo (339), compuesto de fórmula I + fentrazamida (348), compuesto de fórmula I + sulfato ferroso (353), compuesto de fórmula I + flamprop, compuesto de fórmula I + flamprop-M (355), compuesto de fórmula I + florasulam (359), compuesto de fórmula I + fluazifop-butilo (361), compuesto de fórmula I + fluazifop-P-butilo (362), compuesto de fórmula I + fluazolate (isopropazol) (CAS RN 174514-07-9), compuesto de fórmula I + flucarbazona-sodio (364), compuesto de fórmula I + flucetosulfurona (CAS

RN 412928-75-7), compuesto de fórmula I + flucloalmina (365), compuesto de fórmula I + flufenacet (BAY FOE 5043) (369), compuesto de fórmula I + flufenpir-etilo (371), compuesto de fórmula I + flumetralina (373), compuesto de fórmula I + flumiclorac-pentilo (375), compuesto de fórmula I + flumipropina (flumipropin) (CAS RN 84478-52-4), compuesto de fórmula I + fluometurona (378), compuesto de fórmula I + fluoroglicofen-etilo (380), compuesto de fórmula I + flupoxam (CAS RN 119126-15-7), compuesto de fórmula I + flupropacilo (CAS RN 120890-70-2), compuesto de fórmula I + flupropanato (383), compuesto de fórmula I + flupirsulfurona-metil-sodio (384), compuesto de fórmula I + flurenol (387), compuesto de fórmula I + fluridona (388), compuesto de fórmula I + flurocloridona (389), compuesto de fórmula I + fluoxipir (390), compuesto de fórmula I + flurtamona (392), compuesto de fórmula I + flutiacet-metilo (395), compuesto de fórmula I + fosamina (406), compuesto de fórmula I + halosulfurona-metilo (426), compuesto de fórmula I + haloxifop (427), compuesto de fórmula I + haloxifop-P (428), compuesto de fórmula I + HC-252 (429), compuesto de fórmula I + hexazinona (440), compuesto de fórmula I + imazaquina (454), compuesto de fórmula I + imazosulfurona (456), compuesto de fórmula I + indanofan (462), compuesto de fórmula I + iodometano (CAS RN 74-88-4), compuesto de fórmula I + ioxinilo (467), compuesto de fórmula I + isoproturona (475), compuesto de fórmula I + isourona (476), compuesto de fórmula I + isoxaben (477), compuesto de fórmula I + isoxaclorol (CAS RN 141112-06-3), compuesto de fórmula I + isoxapirifop (CAS RN 87757-18-4), compuesto de fórmula I + carbutilato (482), compuesto de fórmula I + lactofen (486), compuesto de fórmula I + lenacilo (487), compuesto de fórmula I + linurona (489), compuesto de fórmula I + MAA (CAS RN 124-58-3), compuesto de fórmula I + MAMA (CAS RN 2321-53-1), compuesto de fórmula I + MCPA (499), compuesto de fórmula I + MCPA-tioetilo (500), compuesto de fórmula I + MCPB (501), compuesto de fórmula I + mecoprop (503), compuesto de fórmula I + mecoprop-P (504), compuesto de fórmula I + mefenacet (505), compuesto de fórmula I + mefluidida (507), compuesto de fórmula I + mesosulfurona-metilo (514), compuesto de fórmula I + metam (519), compuesto de fórmula I + metamifop (mefluoxafop) (520), compuesto de fórmula I + metabenzitiazurona (526), compuesto de fórmula I + metazol (CAS RN 20354-26-1), compuesto de fórmula I + ácido metilarsonico (536), compuesto de fórmula I + metildimron (539), compuesto de fórmula I + isotiocianato de metilo (543), compuesto de fórmula I + metobenzurona (547), compuesto de fórmula I + metobromurona (CAS RN 3060-89-7), compuesto de fórmula I + metosulam (552), compuesto de fórmula I + metoxurona (553), compuesto de fórmula I + MK-616 (559), compuesto de fórmula I + molinato (560), compuesto de fórmula I + monolinurona (562), compuesto de fórmula I + MSMA (CAS RN 2163-80-6), compuesto de fórmula I + naproanilida (571), compuesto de fórmula I + napropamida (572), compuesto de fórmula I + naptalam (573), compuesto de fórmula I + neburona (574), compuesto de fórmula I + nipiraclofen (CAS RN 99662-11-0), compuesto de fórmula I + n-metil-glifosato, compuesto de fórmula I + ácido nonanoico (583), compuesto de fórmula I + norflurazona (584), compuesto de fórmula I + ácido oleico (ácidos grasos) (593), compuesto de fórmula I + orbencarb (595), compuesto de fórmula I + ortosulfamurona (CAS RN 213464-77-8), compuesto de fórmula I + orizalina (597), compuesto de fórmula I + oxadiargil (599), compuesto de fórmula I + oxadiazona (600), compuesto de fórmula I + oxaziclomefona (604), compuesto de fórmula I + oxifluorfen (610), compuesto de fórmula I + pebulato (617), compuesto de fórmula I + penoxsulam (622), compuesto de fórmula I + pentaclorofenol (623), compuesto de fórmula I + pentanoclor (624), compuesto de fórmula I + pentoxazona (625), compuesto de fórmula I + petoxamid (627), compuesto de fórmula I + aceites de petróleo (628), compuesto de fórmula I + fenmedifam (629), compuesto de fórmula I + picloram (645), compuesto de fórmula I + picolinafen (646), compuesto de fórmula I + piperofos (650), compuesto de fórmula I + arsenito de potasio (CAS RN 10124-50-2), compuesto de fórmula I + azida de potasio (CAS RN 20762-80-1), compuesto de fórmula I + pretilaclor (656), compuesto de fórmula I + prodiamina (661), compuesto de fórmula I + profluazol (CAS RN 190314-43-3), compuesto de fórmula I + profoxidim (663), compuesto de fórmula I + prohexadiona de calcio (664), compuesto de fórmula I + propaclor (667), compuesto de fórmula I + propanilo (669), compuesto de fórmula I + propaquizafop (670), compuesto de fórmula I + profam (674), compuesto de fórmula I + propisoclor (667), compuesto de fórmula I + propoxicarbazona-sodio (procarbazona-sodio) (679), compuesto de fórmula I + propizamida (681), compuesto de fórmula I + prosulfocarb (683), compuesto de fórmula I + piraclonil (pirazogil) (CAS RN 158353-15-2), compuesto de fórmula I + piraflufen-etilo (691), compuesto de fórmula I + pirasulfotol (CAS RN 365400-11-9), compuesto de fórmula I + pirazolinato (692), compuesto de fórmula I + t pirazosulfurona-etilo (694), compuesto de fórmula I + pirazoxifen (695), compuesto de fórmula I + piribenzoxim (697), compuesto de fórmula I + piributicarb (698), compuesto de fórmula I + piridafol (CAS RN 40020-01-7), compuesto de fórmula I + pyiidoato (702), compuesto de fórmula I + pirifitalid (704), compuesto de fórmula I + piriminobac-metilo (707), compuesto de fórmula I + pirimisulfano (CAS RN 221205-90-9), compuesto de fórmula I + piroxasulfona (CAS RN 447399-55-5), compuesto de fórmula I + piroxsulam (triflosulam) (CAS RN 422556-08-9), compuesto de fórmula I + quincloclorac (712), compuesto de fórmula I + quinmerac (713), compuesto de fórmula I + quincloclamina (714), compuesto de fórmula I + quizalofop (717), compuesto de fórmula I + quizalofop-P (718), compuesto de fórmula I + sequestreno, compuesto de fórmula I + setoxidim (726), compuesto de fórmula I + sidurona (727), compuesto de fórmula I + SMA (CAS RN 3926-62-3), compuesto de fórmula I + arsenita de sodio (CAS RN 7784-46-5), compuesto de fórmula I + azida de sodio (CAS RN 26628-22-8), compuesto de fórmula I + clorato de sodio (734), compuesto de fórmula I + sulfometurona-metilo (751), compuesto de fórmula I + sulfosato (CAS RN 81591-81-3), compuesto de fórmula I + ácido sulfúrico (755), compuesto de fórmula I + aceites de brea (758), compuesto de fórmula I + 2,3,6-TBA (759), compuesto de fórmula I + TCA-sodio (760), compuesto de fórmula I + tebutam (CAS RN 35256-85-0), compuesto de fórmula I + tebutiurona (765), compuesto de fórmula I + tepfaloimid (771), compuesto de fórmula I + terbacilo (772), compuesto de fórmula I + tefuriltriona (CAS RN 473278-76-1), compuesto de fórmula I + thenilclor (789), compuesto de fórmula I + tidiazimin (CAS RN 123249-43-4), compuesto de fórmula I + tiazafurona (CAS RN 25366-23-8), compuesto de fórmula I + tiazopir (793), compuesto de fórmula I + tiobencarb (797), compuesto de fórmula I + tiocarbazilo (807), compuesto de fórmula I + tralcoxidim (811), compuesto de fórmula I + tri-alato (816), compuesto de fórmula I + triaziflam (819),

compuesto de fórmula I + tricamba (CAS RN 2307-49-5), compuesto de fórmula I + triclopir (827), compuesto de fórmula I + triflusalurona-metilo (837), compuesto de fórmula I + trihidroxitriazina (CAS RN 108-80-5), compuesto de fórmula I + trinexapac-etilo (CAS RN 95266-40-3) y compuesto de fórmula I + tritosulfurona (843).

- 5 Los productos de mezcla del compuesto de fórmula I también pueden estar en forma de ésteres o sales, según lo que se menciona por ejemplo en The Pesticide Manual, 13^a Edición (BCPC), 2003. La referencia a acifluorfen-sodio también se aplica a acifluorfen, y la referencia a bensulfurona-metilo también se aplica a bensulfurona, etc.

La relación de mezclado del compuesto de fórmula I y el producto de mezcla es preferiblemente de 1:100 a 1000:1.

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

- 10 También pueden utilizarse compuestos de fórmula I en conformidad con la invención en combinación con uno o más fitoprotectores. De la misma manera, también pueden utilizarse mezclas de un compuesto de fórmula I en conformidad con la invención con uno o más herbicidas adicionales en combinación con uno o más fitoprotectores. Los fitoprotectores pueden ser AD 67 (MON 4660) (11), benoxacor (63), cloquintocet-mexilo (163), ciometrinilo y el correspondiente isómero (Z), cipro-sulfamida (CAS RN 221667-31-8), diclormid (231), fenclorazol-etilo (331), fenclorim (332), flurazol (386); fluxofenim (399), furilazol (413) y el correspondiente isómero R, isoxadifeno-etilo (478), mefenpir-dietilo (506), oxabetrinilo (598), anhídrido naftálico (CAS RN 81-84-5) y N-isopropil-4-(2-metoxi-benzoilsulfamoil)-benzamida (CAS RN 221668-34-4). Particularmente preferibles son las mezclas de un compuesto de fórmula I con benoxacor (es decir compuesto de fórmula I + benoxacor).
- 15

- 20 Los fitoprotectores del compuesto de fórmula I también pueden estar en forma de ésteres o sales, según lo mencionado por ejemplo en The Pesticide Manual, 13^a Edición (BCPC), 2003. 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 según lo divulgado en el documento WO 02/34048, y la referencia a fenclorazol-etilo también se aplica a fenclorazol, etc.

- 25 Preferiblemente la relación de mezclado del compuesto de fórmula I y el fitoprotector es de 100:1 a 1:10, especialmente de 20:1 a 1:1.

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

Las mezclas preferibles de un compuesto de fórmula I con otros herbicidas y fitoprotectores incluyen:

Mezclas de un compuesto de fórmula I con una triazina y un fitoprotector.

- 30 Mezclas de un compuesto de fórmula I con glifosato y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con glufosinato y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y una triazina y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y glifosato y un fitoprotector.

- 35 Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y glufosinato y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y una triazina y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y glifosato y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y glufosinato y un fitoprotector.

- 40 Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y una triazina y un fitoprotector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y glifosato y un fitoprotector.

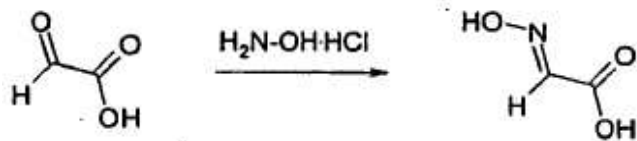
Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y glufosinato y un fitoprotector.

Los siguientes Ejemplos además ilustran la invención.

- 45 Ejemplos de preparación:

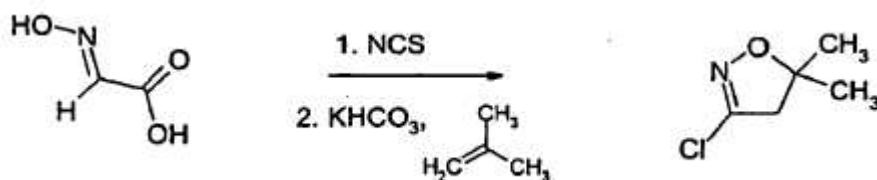
I) Métodos para fabricar derivados de 5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol

Ejemplo I1: Preparación de ácido hidroxiimino-acético



- 5 Se mezclaron ácido glicólico acuoso (50% en peso) (11,9 mol) e hidrocloreto de hidroxilamina (627 g, 9 mol) y se concentraron. Se añadió acetonitrilo (1 l), la solución se enfrió hasta 5°C y se filtró. Las aguas madres se concentraron hasta 50% del volumen, se almacenó a 5°C durante toda la noche y se filtró nuevamente. Este proceso se repitió dos veces. Los sólidos se combinaron y se secaron para dar ácido hidroxiimino-acético como cristales blancos (546 g, 68% de rendimiento).

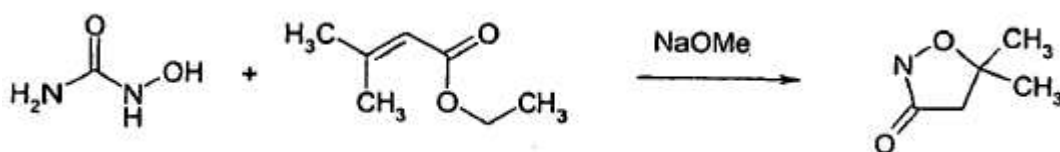
Ejemplo I2: Preparación de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol



- 10 Se disolvió ácido hidroxiimino-acético (Ejemplo I1) (107 g, 1,2 mol) en 1,2-dimetoxi-etano (1,4 l) y se calentó hasta 70°C. Se añadió N-clorosuccinimida (NCS) (320,4 g, 2,4 mol) en porciones dentro de 1 hora a 70°C. La mezcla de la reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 5°C y se añadieron hidrógeno carbonato de potasio (535 g, 4,45 mol) y agua (54 g). Se introdujo 2-metil-propeno (134,6 g, 2,4 mol) en la suspensión durante 20 minutos a 5°C. La mezcla de la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua (1,5 l) y la mezcla se extrajo con hexano (3x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se destiló para dar 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol como un líquido (60,7 a 37,8% de rendimiento).

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,47 (s, 6H, Me), 2,92 (s, 2H, CH₂) ppm.

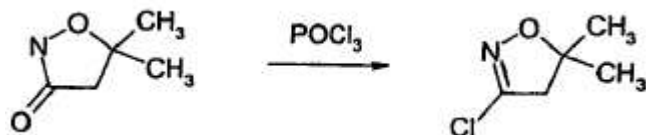
Ejemplo I3: Preparación de 5,5-dimetil-isoxazolidin-3-ona



- 25 Se disolvió sodio (1,72 g, 75 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente hidroxihidrazona (3,8 g, 50 mmol), después se añadió dimetilacrilato de etilo (6,4 g, 50 mmol) en gotas. La mezcla de la reacción se almacenó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el sólido por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua y se agitó durante 15 minutos, después se añadió ácido hidrocloreto acuoso (2M) en gotas para acidificar la mezcla. La solución acuosa se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 5,5-dimetil-isoxazolidin-3-ona como un sólido blanco (2,8 g, 49% de rendimiento).

- 30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,43 (s, 6H, Me), 2,58 (s, 2H, CH₂) ppm.

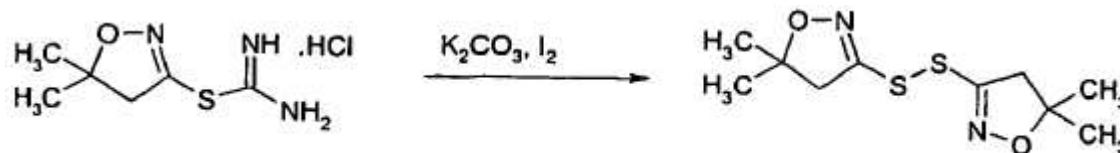
Ejemplo I4: Preparación de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol



Se disolvió 5,5-dimetil-isoxazolidin-3-ona (Ejemplo I3) (0,5 g, 0,57 mmol) en oxidocloruro fosforoso (10 ml) y se calentó

hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se dividió entre agua y éter dietílico. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol como un aceite marrón movedizo (0,4 g, 69% de rendimiento).

5 Ejemplo I5: Preparación de 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-disulfuro



10 Se disolvieron hidrocloreto de 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-isotiurea (29 g, 138 mmol) (preparado según lo que se describe en el documento WO 06/068092) y carbonato de potasio (39 g, 416 mmol) en metanol (250 ml) y se añadió yodo (18 g, 100 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y la mezcla acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-disulfuro como un sólido amarillo pálido (14,1 g, 78 % de rendimiento).

2) Métodos para fabricar derivados de triazol

15 La síntesis de éster etílico de ácido 1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico se describió en Synthesis, 1985, 178-180.

El éster etílico de ácido 1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico se redujo tal como se describe en el Ejemplo I6 para dar [1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol.

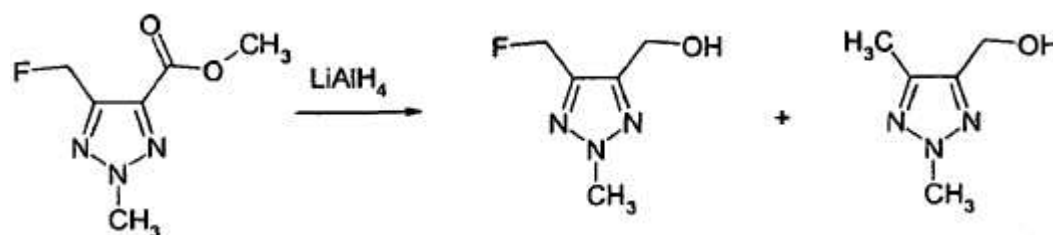
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,65 (s, 9H, Me), 4,76 (s, 2H, CH₂), 7,60 (s, 1H, CH) ppm.

20 [1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol se bromó según lo que se describe en el Ejemplo I7 para dar 4-bromometil-1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,65 (s, 9H, Me), 4,58 (s, 2H, CH₂), 7,63 (s, 1H, CH) ppm.

La síntesis del éster metílico de ácido 5-(difluorometil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico se describió en el documento WO 2004/018438.

25 Ejemplo I6: Preparación de (5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol y (2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol



30 A una solución de hidruro de litio aluminio (2M en THF) (2,83 ml, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió en gotas una solución de éster metílico de ácido 5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (preparado según lo que se describe en el documento WO 04/018438) (978 mg, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. La mezcla de la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición sucesiva de agua (200 µl), hidróxido de sodio acuoso (2M) (350 µl) y agua (400 µl). Se eliminó el precipitado por filtración y el filtrado se evaporó para dar una mezcla 4:1 de (5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol y (2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol como un líquido amarillo pálido (610 mg, 76% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4,19 (d, 3H, Me), 4,83 (s, 2H, CH₂), 5,52 (d, 2H, CH₂) ppm

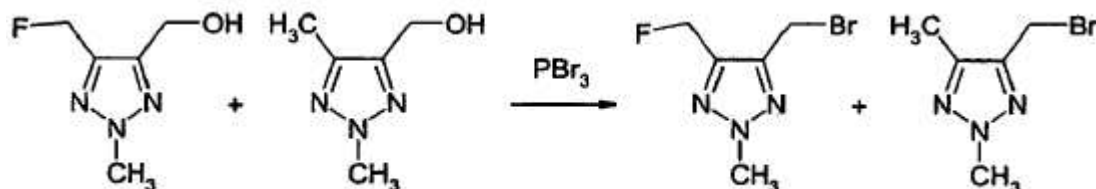
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,31 (s, 3H, Me), 4,11 (s, 3H, Me), 4,72 (s, 2H, CH₂) ppm.

Se utilizó el mismo método con el éster etílico de ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (preparado según lo que se describe en el documento WO 04/018438) como material de partida para dar (2-metil-5-

trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,03 (t, 1H, OH), 4,24 (s, 3H, Me), 4,84 (d, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo I7: Preparación de 4-bromometil-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



La mezcla 4:1 de (5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol y (2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (610 mg, 4,21 mmol) (Ejemplo I6) se disolvió en éter dietílico (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se añadió tribromuro fosforoso (395 μl , 4,21 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de agua fría, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar una mezcla 4:1 de 4-bromometil-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol como un líquido naranja (954 mg).

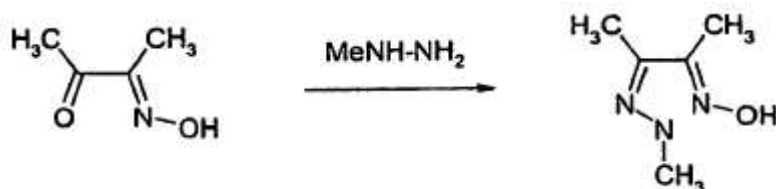
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 4,18 (d, 3H, Me), 4,57 (s, 2H, CH_2), 5,51 (d, 2H, CH_2) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3H, Me), 4,11 (s, 3H, Me), 4,50 (s, 2H, CH_2) ppm.

Se utilizó el mismo método con (2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol como material de partida para dar 4-bromometil-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 4,19 (s, 3H, Me), 4,49 (s, 2H, CH_2) ppm. .

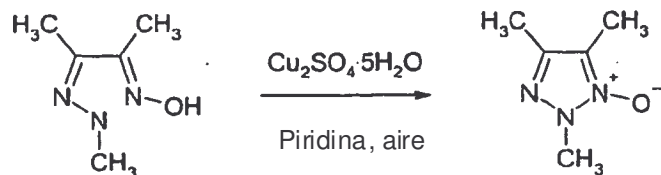
Ejemplo I8: Preparación de 3-(metil-hidrazono)-butan-2-ona oxima



Se disolvió butano-2,3-diona monooxima (2,6 g, 25,8 mmol) en etanol (1,00 ml) después se añadió metilhidrazina (1,13 g, 24,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Se añadió metilhidrazina (0,6 g, 12 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se añadió metilhidrazina (0,6 g, 12 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante otras 1,5 horas, después a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de la reacción se concentró para dar 3-(metilhidrazono)-butan-2-ona oxima como un sólido cristalino, amarillo pálido (3,3 g, 100% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,89 (s, 3H, Me), 2,11 (s, 3H, Me), 3,09 (s, 3H, Me), 4,8-5,3 (s ancha, 1H, OH) ppm.

Ejemplo I9: Preparación de 1-óxido de 2,4,5-trimetil-2H-[1,2,3]triazol

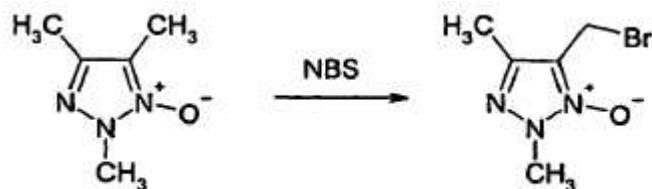


Se disolvió 3-(metil-hidrazono)-butan-2-ona oxima (3,3 g, 25,8 mmol) (Ejemplo I8) en tetrahidrofurano (135 ml), después se añadió piridina acuosa (15%) (157 ml, 0,29 mol), seguido por una suspensión de sulfato de cobre (II) (15,7 g, 62,8 mmol) en agua (35 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sulfato de cobre (II) acuoso (10%), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol / diclorometano) para dar 1-óxido

de 2,4,5-trimetil-2H-[1,2,3]triazol como líquido incoloro (0,7 g, 21% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,19 (s, 3H, Me), 2,23 (s, 3H, Me), 3,93 (s, 3H, Me) ppm.

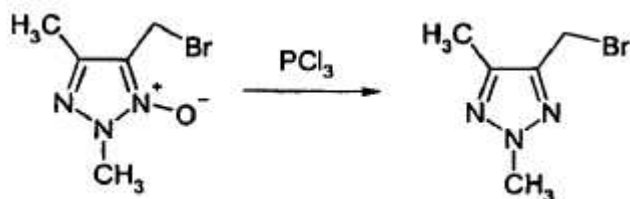
Ejemplo I10: Preparación de 1-óxido de 5-bromometil-2,4-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



- 5 Se añadieron N-bromosuccinimida (NBS) (186 mg, 1,0 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) (14 mg, 0,087 mmol) a una solución de 1-óxido de 2,4,5-trimetil-2H-[1,2,3]-triazol (110 mg, 0,87 mmol) (Ejemplo I9) en tetracloruro de carbono (7 ml). La mezcla de la reacción se calentó hasta 70°C durante 1 hora después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se eliminó el disolvente para dar 1-óxido de 5-bromometil-2,4-dimetil-2H-[1,2,3]-triazol como una goma marrón.

- 10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3H, Me), 3,95 (s, 3H, Me), 4,42 (s, 2H, CH_2) ppm.

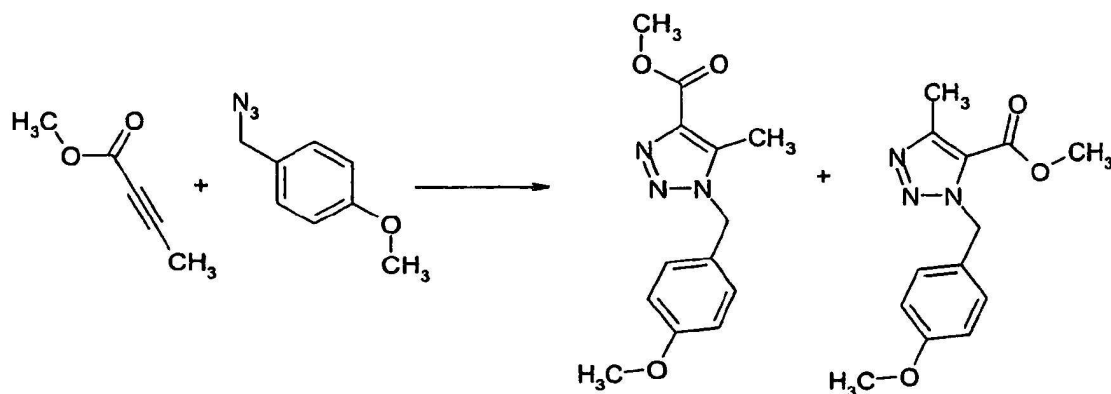
Ejemplo I11: Preparación alternativa de 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



- 15 Se disolvió 1-óxido de 5-bromometil-2,4-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (4,83 g, 23,3 mmol) (Ejemplo I10) en tetracloruro de carbono (50 ml), después se añadió tricloruro fosforoso (6,8 ml, 77,8 mol) en gotas. La mezcla de la reacción se agitó a 75°C durante 2,5 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición lenta en agua caliente, después se enfrió y se diluyó con agua fría. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol / diclorometano) para dar 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol como un aceite amarillo (1,47 g, 33% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3H, Me), 4,1 (s, 3H, Me), 5,5 (s, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo I12: Preparación de éster metílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



- 25 Se disolvió 4-metoxibencilo azida (preparación descrita en por ejemplo J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (5,47 g, 33,6 mmol) en tolueno (20 ml) y se añadió metil-2-butinoato (6,72 ml, 67,1 mmol) en gotas a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de la reacción se calentó hasta 100°C durante 14 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó para producir un líquido amarillo brillante

que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50% acetato de etilo en hexano) para dar una mezcla de éster metílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-metil-3H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico como un aceite amarillo brillante (7,35 g, 85% de rendimiento).

5 Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,46 (s, 3H, Me), 3,79 (s, 3H, Me), 3,94 (s, 3H, Me), 5,47 (s, 2H, CH_2), 6,82-6,88 (m, 2H, CH), 7,13 (d, 2H, CH) ppm.

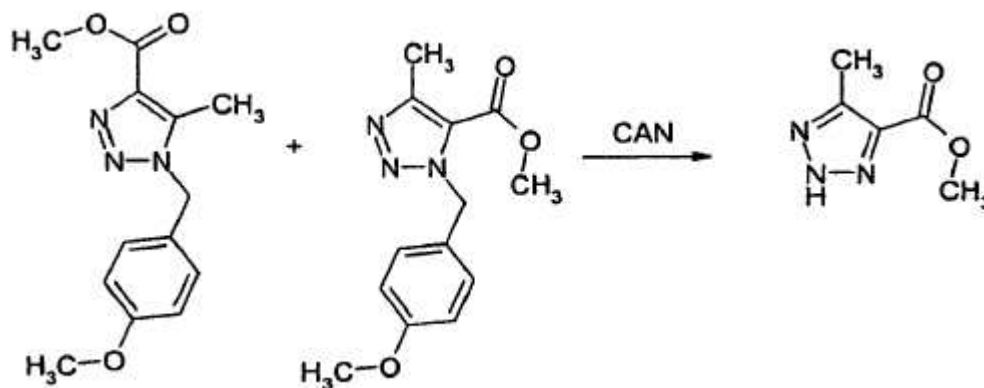
Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,51 (s, 3H, Me), 3,77 (s, 3H, Me), 3,90 (s, 3H, Me), 5,80 (s, 2H, CH_2), 6,82-6,88 (m, 2H, CH), 7,28 (d, 2H, CH) ppm.

10 Se utilizó el mismo método con éster etílico de ácido pent-2-inoico como material de partida para dar una mezcla de éster etílico de ácido 5-etil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,00 (t, 3H, Me), 1,42 (t, 3H, Me), 2,88-2,96 (m, 2H, CH_2), 3,79 (s, 3H, Me), 4,42 (q, 2H, CH_2), 5,48 (s, 2H, CH_2), 6,82-6,87 (m, 2H, CH), 7,14 (d, 2H, CH) ppm.

15 Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,29 (t, 3H, Me), 1,36 (t, 3H, Me), 2,88-2,96 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, Me), 4,35 (q, 2H, CH_2), 5,81 (s, 2H, CH_2), 6,82-6,87 (m, 2H, CH), 7,28 (d, 2H, CH) ppm.

Ejemplo I13: Preparación de éster metílico de ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



20 La mezcla de éster metílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Ejemplo I12) (7,35 g, 28,6 mmol) se disolvió en acetonitrilo / agua (9:1) (100 ml) y se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN) (31,4 g, 57,2 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron.

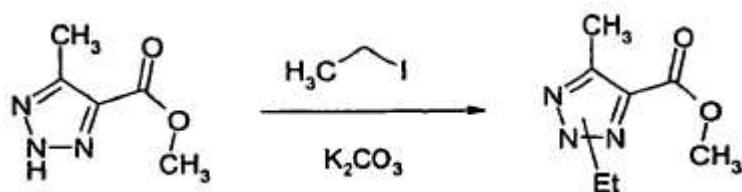
25 Se añadió diclorometano (50 ml) al residuo lo que causó que precipite un sólido blanco (1,77 g, 40% de rendimiento). El sólido se aisló a través de filtración. Las aguas madres se evaporaron y el residuo nuevamente se trató con diclorometano (50 ml). Esto causó que más sólido blanco precipite. El sólido se aisló a través de filtración y los sólidos combinados se secaron para dar éster metílico de ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,6 g, 59% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,62 (s, 3H, Me), 4,0 (s, 3H, Me) ppm.

30 Se utilizó el mismo método con la mezcla de éster etílico de ácido 5-etil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 5-etil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como material de partida para dar éster etílico de ácido 5-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,36 (t, 3H, Me), 1,42 (t, 3H, Me), 3,08 (q, 2H, CH_2), 4,44 (q, 2H, CH_2) ppm:

35 Ejemplo I14: Preparación de éster metílico de ácido 2-etil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster metílico de ácido 3-etil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 1-etil-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Se disolvió éster metílico de ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,77 g, 12,6 mmol) (Ejemplo I13) en N,N-dimetilformamida (12 ml) y se añadieron yoduro de etilo (16,3 mmol, 1,31 ml) y carbonato de potasio (2,26 g, 16,3 mmol) a 0°C. La mezcla de la reacción se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se dividió entre agua y éter dietílico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con más éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar una mezcla de éster metílico de ácido 2-etil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster metílico de ácido 3-etil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 1-etil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un aceite amarillo (1,10 g, 52% de rendimiento).

Isómero 1 (mayor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,6 (t, 3H, Me), 2,52 (s, 3H, Me), 3,95 (s, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH₂) ppm.

Isómero 2 (medio) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (t, 3H, Me), 2,54 (s, 3H, Me), 3,96 (s, 3H, Me), 4,73 (q, 2H, CH₂) ppm.

Isómero 3 (menor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,53 (t, 3H, Me), 2,6 (s, 3H, Me), 3,95 (s, 3H, Me), 4,35 (q, 2H, CH₂) ppm.

Se utilizó el mismo método con éster etílico de ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como material de partida (preparado según lo que se describe en el Ejemplo I12 a partir de etil-2-butanoato, seguido por la desprotección según lo que se describe en el Ejemplo I13) y yoduro de iso-propilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-iso-propil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster etílico de ácido 3-iso-propil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 1-iso-propil-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

Isómero 1 (mayor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38-1,44 (m, 3H, Me), 1,56-1,63 (m, 6H, Me), 2,52 (s, 3H, Me), 4,31-4,45 (m, 2H, CH₂), 4,83 (sept, 1H, CH) ppm.

Isómero 2 (medio) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38-1,44 (m, 3H, Me), 1,56-1,63 (m, 6H, Me), 2,53 (s, 3H, Me), 4,31-4,45 (m, 2H, CH₂), 5,44 (sept, 1H, CH) ppm.

Isómero 3 (menor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38-1,44 (m, 3H, Me), 1,56-1,63 (m, 6H, Me), 2,59 (s, 3H, Me), 4,31-4,45 (m, 2H, CH₂), 4,58 (sept, 1H, CH) ppm.

Se utilizó el mismo método con éster etílico de ácido 5-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como material de partida y yoduro de metilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 5-etil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

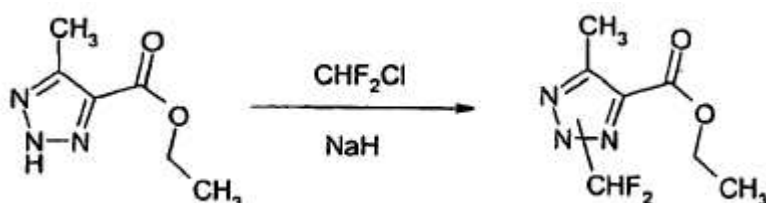
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,32 (t, 3H, Me), 1,41 (t, 3H, Me), 2,95 (q, 2H, CH₂), 4,20 (s, 3H, Me), 4,42 (q, 2H, CH₂) ppm.

Se utilizó el mismo método con éster etílico de ácido 5-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como material de partida y yoduro de etilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2,5-di-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,2-1,30 (m, 3H, Me), 1,35-1,45 (m, 3H, Me), 1,41 (t, 3H, Me), 2,95 (q, 2H, CH₂), 4,38-4,44 (m, 4H, CH₂) ppm.

Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo I6, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo I7, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo I39.

Ejemplo I15: Preparación de éster etílico de ácido 2-difluorometil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-difluorometil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



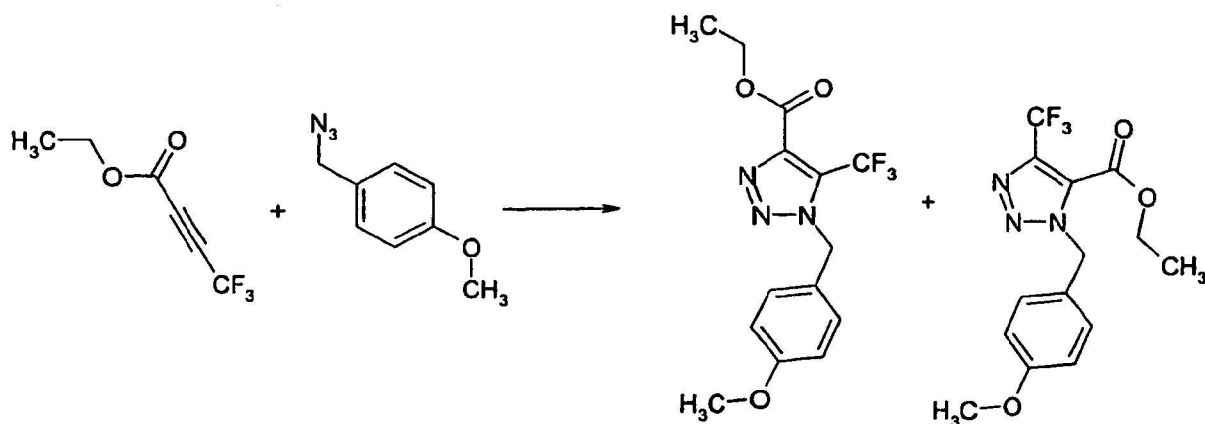
Se lavó hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral) (570 mg, 14,2 mmol) bajo nitrógeno con iso-hexano y se suspendió en tetrahidrofurano seco (50 ml) en un balón de tres bocas equipado con un condensador de hielo seco. Se añadió una solución de éster etílico de ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2 g, 12,9 mmol) (Ejemplo I13) en tetrahidrofurano (10 ml) en gotas. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se pasó clorodifluorometano a través de la solución durante 10 minutos y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se pasó más clorodifluorometano a través de la solución durante unos pocos minutos y la mezcla de la reacción se agitó durante otras 1,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / iso-hexano) para dar éster etílico de ácido 2-difluorometil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,3 g, 49% de rendimiento) y una mezcla 1:2 de éster etílico de ácido 2-difluorometil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-difluorometil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (250 mg, 9% de rendimiento).

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,44 (t, 3H, Me), 2,80 (s, 3H, Me), 4,47 (q, 2H, CH_2), 7,64 (t, 1H, CHF_2) ppm.

Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,45 (t, 3H, Me), 2,60 (s, 3H, Me), 4,47 (q, 2H, CH_2), 7,33 (t, 1H, CHF_2) ppm.

Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo I6, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo I7, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo I39.

Ejemplo I16: Preparación de éster etílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

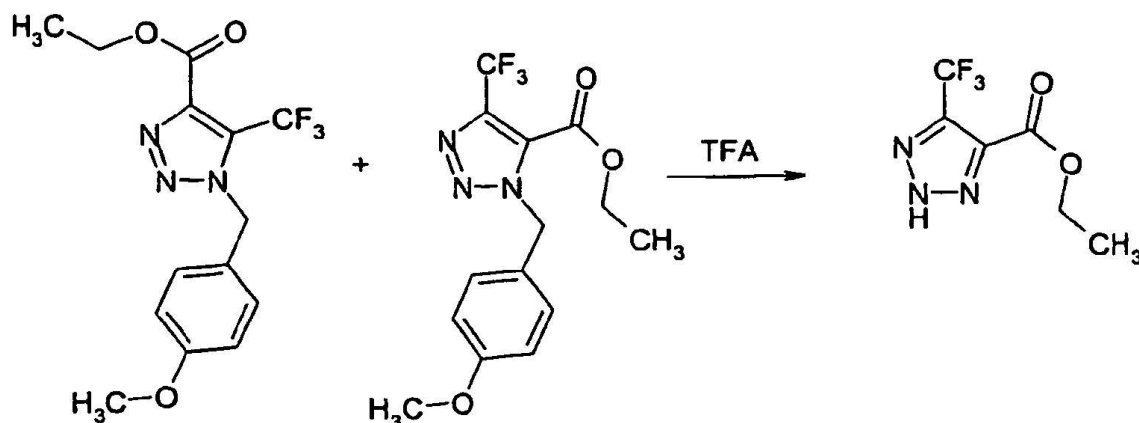


Se añadió 4,4,4-trifluoro-2-butanocarboxilato de etilo (preparado en conformidad con Organic Syntheses, 1992, 70, 246-55) (1,65 g, 10,1 mmol) a una solución de 4-metoxibencil azida (preparación descrita en por ejemplo J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (1,65 g, 9,9 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / iso-hexano) para dar una mezcla 1,4:1 de éster etílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,85 g, 87% de rendimiento).

Isómero 1 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 3,8 (s, 3H, Me), 4,4 (q, 2H, CH_2), 5,85 (s, 2H, CH_2), 6,9 (d, 2H, CH), 7,35 (d, 2H, CH) ppm.

Isómero 2 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 3,8 (s, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2), 5,7 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, 2H, CH), 7,2 (d, 2H, CH) ppm.

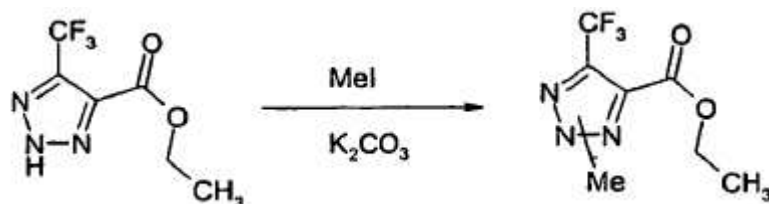
Ejemplo I17: Preparación de éster etílico de ácido 5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



La mezcla 1.4 : 1 de éster etílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,85 g, 8,66 mmol) (Ejemplo I16) se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA) (15 ml) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol / diclorometano) para dar éster etílico de ácido 5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,75 g, 96,6% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 4,5 (q, 2H, CH_2), 12,2-1,6 (s ancha, 1H, NH) ppm.

Ejemplo I18: Preparación de éster etílico de ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster etílico de ácido 3-metil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Se disolvió éster etílico de ácido 5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,1 g, 10,0 mmol) (Ejemplo I17) en acetonitrilo (15 ml) y yoduro de metilo (1,12 ml, 12,0 mmol) y se añadieron carbonato de potasio (2,76 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / iso-hexano) para dar una mezcla 64:30:6 de éster etílico de ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster etílico de ácido 3-metil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,71 g, 76% de rendimiento).

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 4,32 (s, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2) ppm.

Isómero 2 (medio) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 4,38 (s, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2) ppm.

Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 4,30 (m, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2) ppm.

Se utilizó el mismo método con yoduro de etilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-etil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-etil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mezcla 3.4:1).

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,65 (t, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2), 4,6 (q, 2H, CH_2) ppm.

Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,55 (t, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2), 4,8 (q, 2H, CH_2) ppm.

Se utilizó el mismo método con yoduro de iso-propilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-isopropil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-iso-propil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mezcla 4.5:1).

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,65 (d, 6H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2), 4,95-4,5 (m, 1H, CH) ppm.

Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,7 (d, 6H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2), 5,4-5,5 (m, 1H, CH) ppm.

- 5 Se utilizó el mismo método con yoduro de ciclopentilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-ciclopentil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,7-1,8 (m, 2H, CH_2), 1,9-2,0 (m, 2H, CH_2), 2,2-2,3 (m, 4H, CH_2), 4,45 (q, 2H, CH_2), 5,1 (m, 1H, CH) ppm.

- 10 Se utilizó el mismo método con yoduro de alilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-alil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-alil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mezcla 4:1).

Isómero 1 (mayor): ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 4,45 (q, 2H, CH_2), 5,1 (d, 2H, CH_2), 5,35-5,45 (m, 2H, CH_2), 6,0-6,1 (m, 1H, CH) ppm.

- 15 Se utilizó el mismo método con yoduro de 2-metoxi-etilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-(2-metoxi-etil)-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-(2-metoxi-etil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mezcla 4:1).

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 3,35 (s, 3H, Me), 3,9 (t, 2H, CH_2), 4,45 (q, 2H, CH_2), 4,7 (t, 2H, CH_2) ppm.

Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 3,3 (s, 3H, Me), 3,8 (t, 2H, CH_2), 4,45 (q, 2H, CH_2), 4,95 (t, 2H, CH_2) ppm.

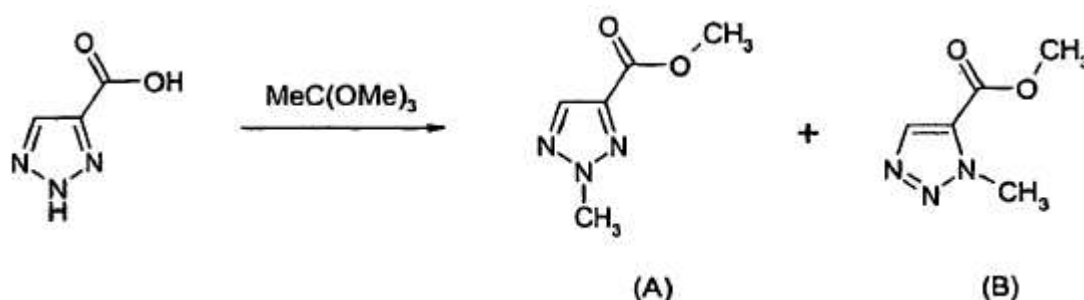
- 20 Se utilizó el mismo método con yoduro de ciclobutilmetilo como reactivo para dar éster etílico de ácido 2-(ciclobutilmetil)-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 3-(ciclobutilmetil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mezcla 4:1).

Isómero 1 (mayor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,8-2,0 (m, 4H, CH_2), 2,0-2,15 (m, 2H, CH_2), 2,95-3,1 (m, 1H, CH), 4,55 (q, 2H, CH_2), 4,65 (d, 2H, CH_2) ppm.

- 25 Isómero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3H, Me), 1,8-2,0 (m, 4H, CH_2), 2,0-2,15 (m, 2H, CH_2), 2,85-2,95 (m, 1H, CH), 4,55 (q, 2H, CH_2), 4,78 (d, 2H, CH_2) ppm.

Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo 16, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo 17, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo 139.

- 30 Ejemplo 119: Preparación de éster metílico de ácido 2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



- 35 A una solución de ácido 2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (734 mg, 6,5 mmol) en tolueno (10 ml), se añadió trimetilortoacetato (2,48 ml, 19,5 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10-30% acetato de etilo en hexano) para dar éster metílico de ácido 2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero A) (40 mg, 4% de rendimiento) y éster metílico de ácido 3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero B) (223 mg, 24% de rendimiento).

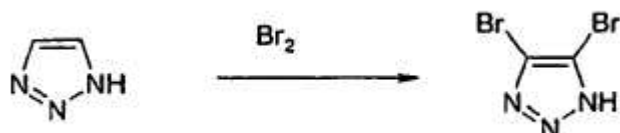
Isómero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,96 (s, 3H, Me), 4,28 (s, 3H, Me), 8,05 (s, 1H, CH) ppm.

- 40 Se utilizó el mismo método con trietilortoacetato como reactivo para dar éster metílico de ácido 2-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero A) y éster metílico de ácido 3-etil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero B).

Isómero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3H, Me), 1,60 (t, 3H, Me), 4,43 (q, 2H, CH_2), 4,55 (q, 2H, CH_2), 8,04 (s, 1H, CH) ppm.

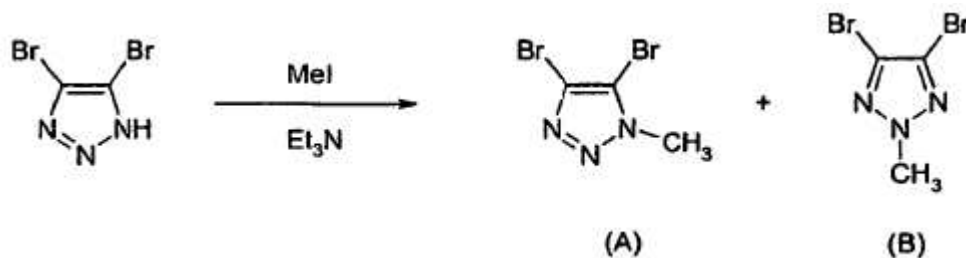
Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo I6, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo I7, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo 139.

Ejemplo 120: Preparación de 4,5-dibromo-1H-[1,2,3]triazol



A una solución de 1H-[1,2,3]triazol (1,26 ml, 21,7 mmol) en agua (10 ml) a 50°C, se añadió bromo (1,5 ml, 29 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C durante 1,5 horas. El sólido blanco (2,375 g) se aisló a través de filtración y se lavó con agua (5 ml). A los filtrados combinados se añadió más bromo (1,5 ml, 29 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se aisló más sólido blanco (1,83 g) a través de filtración y se lavó con agua (5 ml). A los filtrados combinados se añadió más bromo (1,5 ml, 29 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se aisló más sólido blanco (375 mg) a través de filtración y se lavó con agua (5ml). Los sólidos blancos se combinaron y se secaron para dar 4,5-dibromo-1H-[1,2,3]triazol (4,92 g, 93% de rendimiento). Punto de fusión 194,7°C.

Ejemplo 121: Preparación de 4,5-dibromo-1-metil-1H-[1,2,3]triazol y 4,5-dibromo-2-metil-2H-[1,2,3]triazol

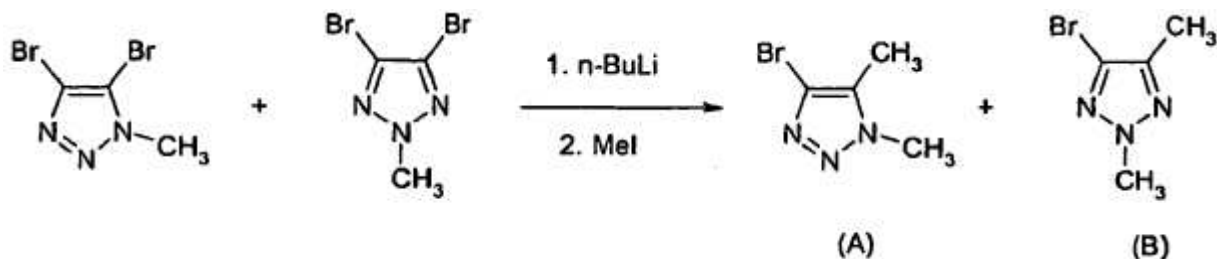


A una solución de 4,5-dibromo-1H-[1,2,3]triazol (2,26 g, 10 mmol) (Ejemplo 120) y trietil amina (1,5 ml, 10 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió yoduro de metilo (625 μl , 10 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron más trietil amina (0,75 ml, 5 mmol) y más yoduro de metilo (312 μl , 5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) (15 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10-30% acetato de etilo en hexano) para dar 4,5-dibromo-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (isómero B) (625 mg, 26% de rendimiento) y 4,5-dibromo-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (isómero A) (825 mg, 34% de rendimiento).

Isómero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,09 (s, 3H, Me) ppm.

Isómero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,18 (s, 3H, Me) ppm.

Ejemplo I22: Preparación de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol



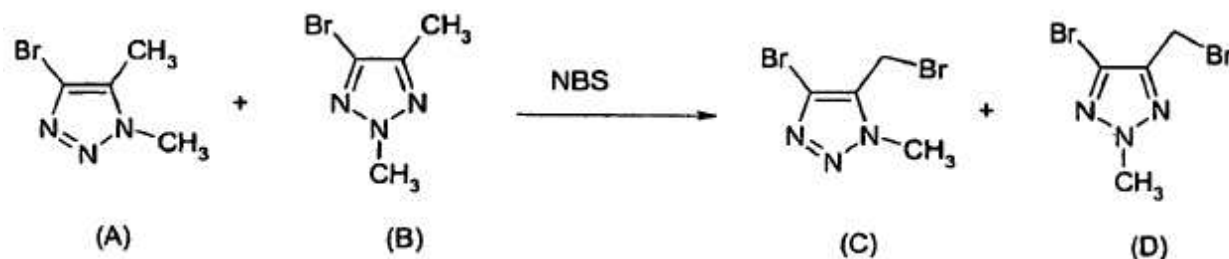
A una solución de 4,5-dibromo-1-metil-1H-[1,2,3]triazol y 4,5-dibromo-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (1,5 g, 6,23 mmol) (Ejemplo I21) en tetrahidrofurano (25 ml) a -80°C, se añadió lentamente n-butil-litio (2.5M in THF) (3 ml, 7,48 mmol) seguido 20 minutos más tarde por yoduro de metilo (775 μl , 12,46 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -80°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se inactivó con la adición de ácido hidroclicórico acuoso (1M). La mezcla se extrajo con diclorometano, el extracto orgánico se secó sobre

sulfato de magnesio y se concentró para dar una mezcla de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol (isómero A) y 4-bromo-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (isómero B) (1,096 g, 89% de rendimiento).

Isómero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,30 (s, 3H, Me), 4,00 (s, 3H, Me) ppm.

Isómero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,24 (s, 3H, Me), 4,10 (s, 3H, Me) ppm.

5 Ejemplo I23: Preparación de 4-bromo-5-bromometil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol y 4-bromo-5-bromometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol

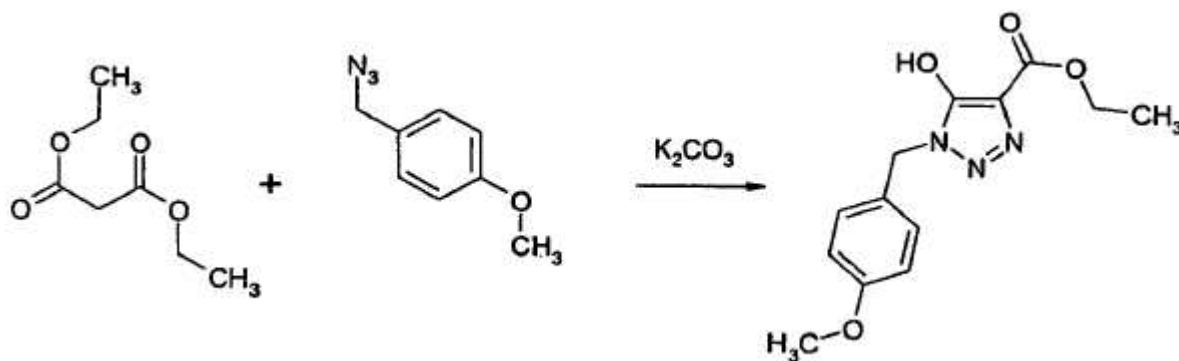


10 La mezcla de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol y 4-bromo-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I22) (950mg, 4,32 mmol) se disolvió en tetracloruro de carbono (15ml). Se añadieron N-bromosuccinimida (NBS) (845mg, 4,75 mmol) y 2,2'-azobis-isobutironitrilo (AIBN) (71 mg, 0,43 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó y se irradió con una lámpara UV. Después de un corto tiempo, la mezcla fue sometida a reflujo con el calor de la lámpara. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con diclorometano y los filtrados combinados se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar 4-bromo-5-bromometil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (isómero C) (422 mg, 38% de rendimiento) y 4-bromo-5-bromometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (isómero D) (373 mg, 34% de rendimiento).

15 Isómero C ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,12 (s, 3H, Me), 4,45 (s, 2H, CH_2) ppm. Isómero D ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,17 (s, 3H, Me), 4,45 (s, 2H, CH_2) ppm.

Los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo I39.

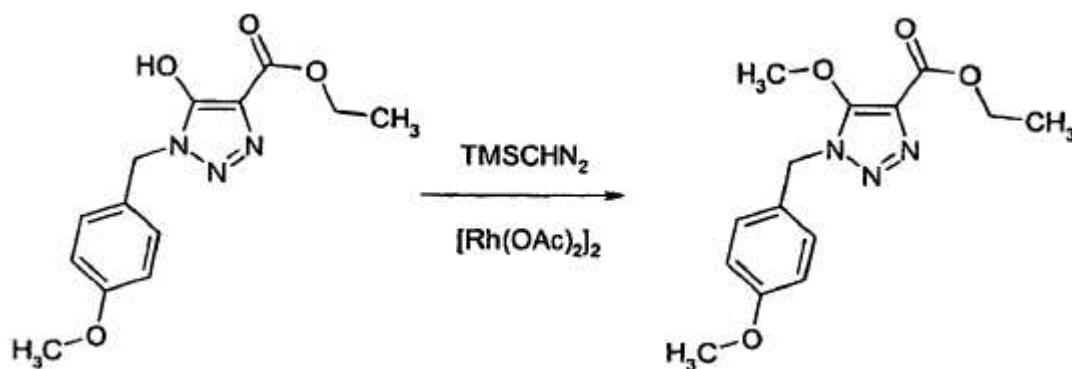
Ejemplo I24: Preparación de éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



20 Se disolvió 4-metoxibencil azida (preparación descrita en, por ejemplo J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (42 g, 0,253 mol) en dimetilsulfóxido seco (272 ml) y se añadió carbonato de potasio en polvo (139 g, 1 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía malonato de dietilo (56 g, 0,35 mol). La mezcla de la reacción se agitó a 40°C durante 72 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (5M) (675 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se aisló a través de filtración, se lavó con agua y hexano y se secó para dar éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un sólido blancuzco (47,5 g, 68% de rendimiento).

30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,29 (t, 3H, Me), 3,72 (s, 3H, Me), 4,25 (q, 2H, CH_2), 5,27 (s, 2H, CH_2), 7,07 (q, 4H, CH) ppm.

Ejemplo I25: Preparación de éster etílico de ácido 5-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Se disolvió éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (26,18 g, 0,944 mol) (Ejemplo 124) en N,N-dimetilformamida seco (300 ml) y se añadió dímero de acetato de rodio (II) (300 mg). La mezcla de la reacción se enfrió hasta 20 °C y se añadió (trimetilsilil)diazometano (TMSCHN₂) (2M en éter dietílico) (142 ml, 0,284 mol) durante 2 horas y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante adición secuencial de metanol (75 ml), ácido acético glacial (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10-55% acetato de etilo en hexano) para dar éster etílico de ácido 5-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un aceite de color paja (15,2 g, 55% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (q, 3H, Me), 3,80 (s, 3H, Me), 4,13 (s, 3H, Me), 4,41 (t, 2H, CH₂), 5,31 (s, 2H, CH₂), 7,1 (q, 4H, CH) ppm.

Se desprotegió éster etílico de ácido 5-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico según lo que se describe en el Ejemplo 113 para dar éster etílico de ácido 5-metoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, 3H, Me), 4,11 (s, 3H, Me), 4,47 (q, 2H, CH₂) ppm.

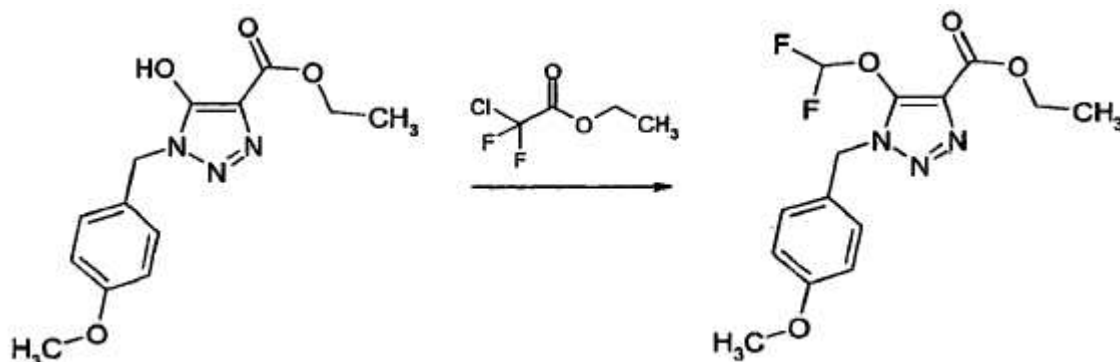
Se metiló éster etílico de ácido 5-metoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico con yoduro de metilo en conformidad con el método descrito en el Ejemplo 114 para dar éster etílico de ácido 5-metoxi-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero A) y éster etílico de ácido 5-metoxi-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero B).

Isómero A ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,39 (q, 3H, Me), 4,15 (s, 3H, Me), 4,24 (s, 3H, Me), 4,40 (q, 2H, CH₂) ppm.

Isómero B ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,35 (t, 3H, Me), 3,99 (s, 3H, Me), 4,07 (s, 3H, Me), 4,36 (q, 2H, CH₂) ppm.

Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo 16, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo 17, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo 139.

Ejemplo 126: Preparación de éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



A una solución de éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,0 g, 3,606 mmol) (Ejemplo 24) en N,N-dimetilformamida (18 ml) se añadió carbonato de potasio (1,568 g, 11,36 mmol). La mezcla de la reacción se calentó hasta 80 °C y se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo (1,715 g, 10,8 mmol) a

80 °C durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), acetato de etilo (10 ml) y ácido hidrocórico acuoso (2M) (9 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10-40% acetato de etilo en hexano) para dar éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico de un aceite de color paja que se solidificó en reposo (0,726 g, 62% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3H, Me), 3,80 (s, 3H, Me), 4,43 (q, 2H, CH_2), 5,39 (s, 2H, CH_2), 6,88 (d, 2H, CH), 7,3 (d, 2H, CH), 7,32 (t, 1H, CHF_2) ppm.

Se desprotegió el éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico según lo que se describe en el Ejemplo I13 para dar éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,43 (t, 3H, Me), 4,48 (t, 2H, CH_2), 7,05 (t, 1H, CHF_2) ppm.

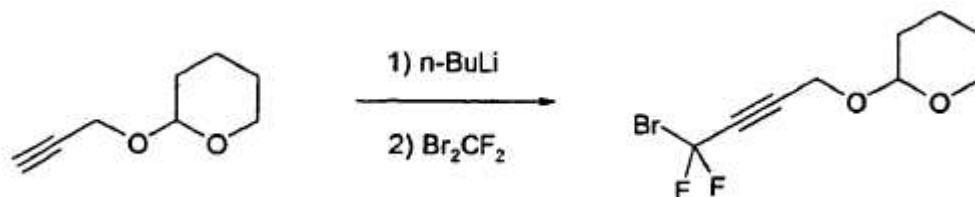
Se metiló éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico con yoduro de metilo en conformidad con el método descrito en el Ejemplo I14 para dar éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero A) y éster etílico de ácido 5-difluorometoxi-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isómero B).

Isómero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3H, Me), 4,49 (s, 3H, Me), 4,41 (q, 2H, CH_2), 7,19 (t, 1H, CHF_2) ppm.

Isómero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3H, Me), 4,18 (s, 3H, Me), 4,42 (q, 2H, CH_2), 6,92 (t, 1H, CHF_2) ppm.

Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo I6, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo I7, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo I39.

Ejemplo I27: Preparación de 2-(4-bromo-4,4-difluoro-but-2-inilo)-tetrahydro-pirano



Se disolvió 2-prop-2-inilo-tetrahydro-pirano (10,0 g, 71,3 mmol) en tetrahydrofurano seco (175 ml) bajo nitrógeno y la solución se enfrió hasta -40 °C. Se añadió n-butil litio (1,6 M en hexano) (44,6 ml, 71,3 mmol) durante 5 minutos, y se mantuvo la temperatura entre -35 °C y -40 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos, después se añadió dibromodifluorometano (14,89 g, 71,3 mmol) en una porción y la mezcla de la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se inactivó con dihidrógenofosfato de potasio acuoso (10%) y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter dietílico / hexano) para dar 2-(4-bromo-4,4-difluoro-but-2-inilo)-tetrahydro-pirano como un aceite incoloro (17,6 g, 91,7% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,9 (m, 6H, CH_2), 3,5-3,6 (m, 1H, CH_2), 3,8-3,9 (m, 1H, CH_2), 4,4 (m, 2H, CH_2), 4,8 (m, 1H, CH) ppm.

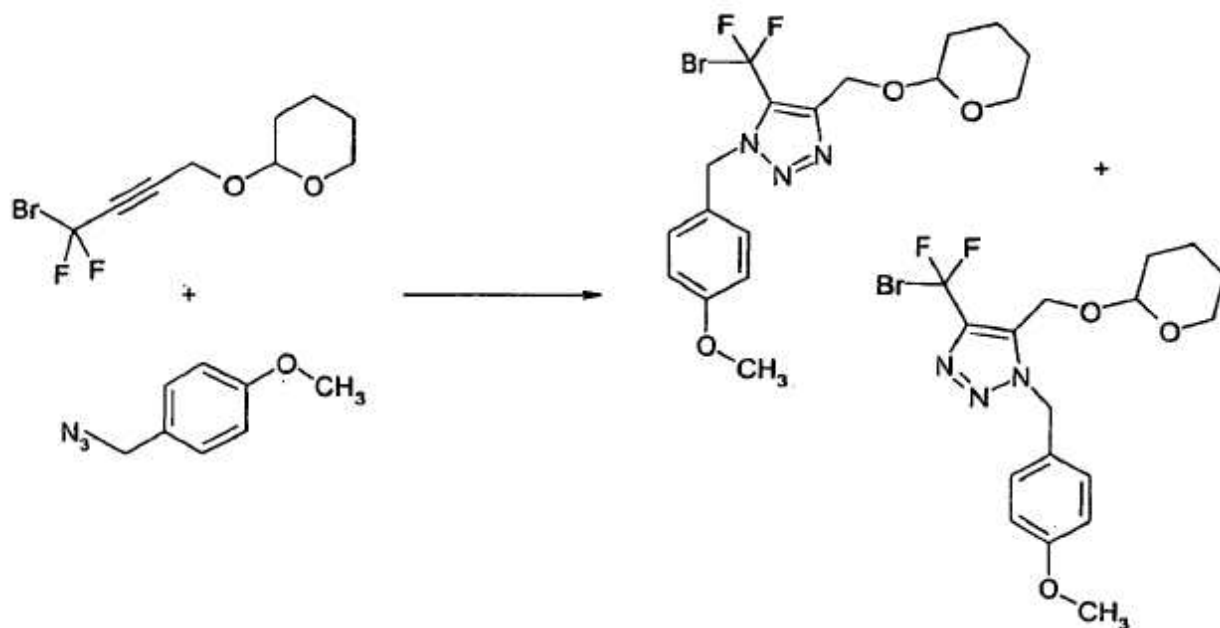
Se utilizó el mismo método con anhídrido acético como reactivo para dar 5-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pent-3-in-2-ona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,85 (m, 6H, CH_2), 1,9-2,08 (s, 3H, Me), 3,53 (m, 1H, CH_2), 3,82 (m, 1H, CH_2), 4,29 (m, 1H, CH_2), 4,33 (m, 1H, CH_2), 4,8 (m, 1H, CH) ppm.

Se utilizó el mismo método con cloroformato de metilo como reactivo para dar 5-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pent-3-in-2-ona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,85 (m, 6H, CH_2), 3,56 (m, 1H, CH_2), 3,8 (s, 3H, Me), 3,82 (m, 1H, CH_2), 4,4 (s, 2H, CH_2), 4,81 (m, 1H, CH) ppm.

Ejemplo I28: Preparación de 4-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol



Se disolvió 2-(4-bromo-4,4-difluoro-but-2-iniloxi)-tetrahidropiran (Ejemplo I27) (10,0 g, 37 mmol) en tolueno (250 ml), se añadió 4-metoxibencil azida (preparación descrita en, por ejemplo J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (6,0 g, 37 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar una mezcla 2:1-de 4-(bromo-difluorometil)-1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol (14,39 g, 89% de rendimiento).

Isómero mayor ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 6H, CH_2), 3,5-3,6 (m, 2H, CH_2), 3,8 (s, 3H, Me), 4,55 (d, 1H, CH_2), 4,55-4,6 (m, 1H, CH), 4,75 (d, 1H, CH_2), 5,5 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, 2H, CH), 7,2 (d, 2H, CH) ppm.

Isómero menor ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 6H, CH_2), 3,8 (s, 3H, Me), 3,85-3,95 (m, 2H, CH_2), 4,65 (d, 1H, CH_2), 4,75-4,8 (m, 1H, CH), 4,9 (d, 1H, CH_2), 5,52 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, 2H, CH), 7,25 (d, 2H, CH) ppm.

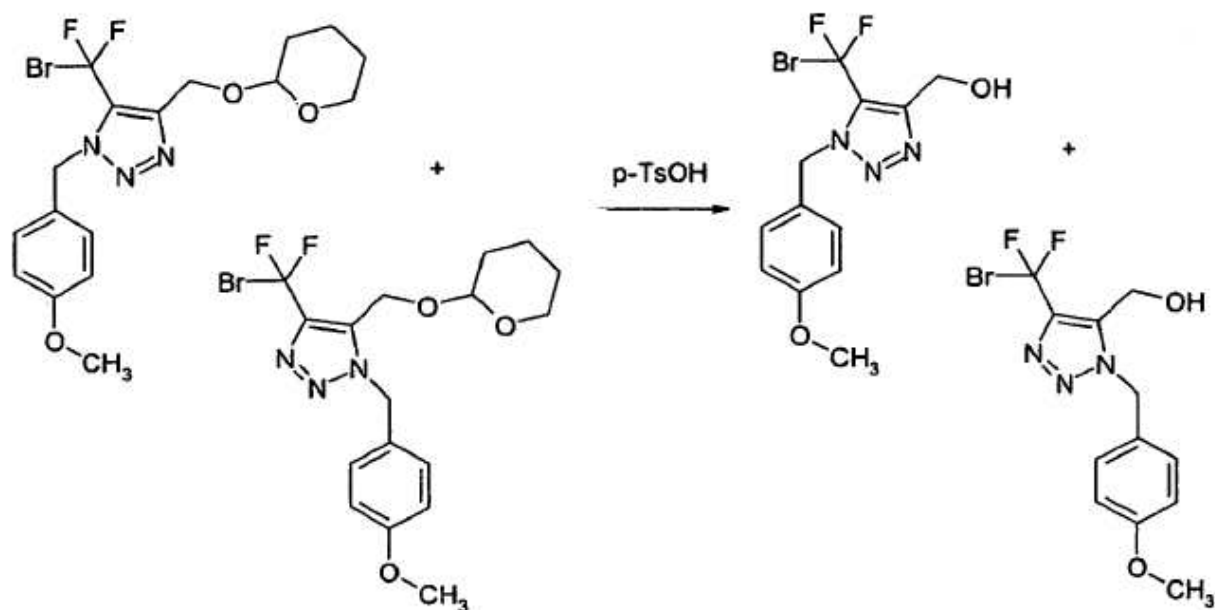
Se utilizó el mismo método con 5-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pent-3-in-2-ona como material de partida para dar una mezcla de 1-[1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona y 1-[3-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,85 (m, 6H, CH_2), 2,63-2,7 (s, 3H, Me), 3,5-3,58 (m, 1H, CH_2), 3,79-3,80 (s, 3H, Me), 4,63-4,73 (m, 1H, CH), 4,8 (m, 1H, CH_2), 5,06 (d, 2H, CH_2), 5,68-5,8 (s, 2H, CH_2), 6,84 (m, 2H, CH), 7,22-7,3 (m, 2H, CH) ppm.

Se utilizó el mismo método con éster metílico de ácido 4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-2-inoico como material de partida para dar una mezcla de éster metílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 6H, CH_2), 3,54-3,85 (m, 1H, CH_2), 3,78-3,79 (s, 3H, Me), 3,91-3,95 (s, 3H, Me), 4,63-4,82 (m, 1H, CH), 4,74-4,85 (d, 1H, CH_2), 4,99-5,01 (d, 2H, CH_2), 5,64-5,82 (s, 2H, CH_2), 6,84 (m, 2H, CH), 7,2-7,3 (m, 2H, CH) ppm.

Ejemplo 129: Preparación de [5-(bromo-difluoro-metil)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol y [5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol



La mezcla 2:1 de 4-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol (Ejemplo 128) (10,5 g, 24,8 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), y se añadió monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (5,4 g, 28,3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar una mezcla 2:1 de [5-(bromo-difluoro-metil)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol y [5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol como un aceite incoloro (7,04 g, 82% de rendimiento).

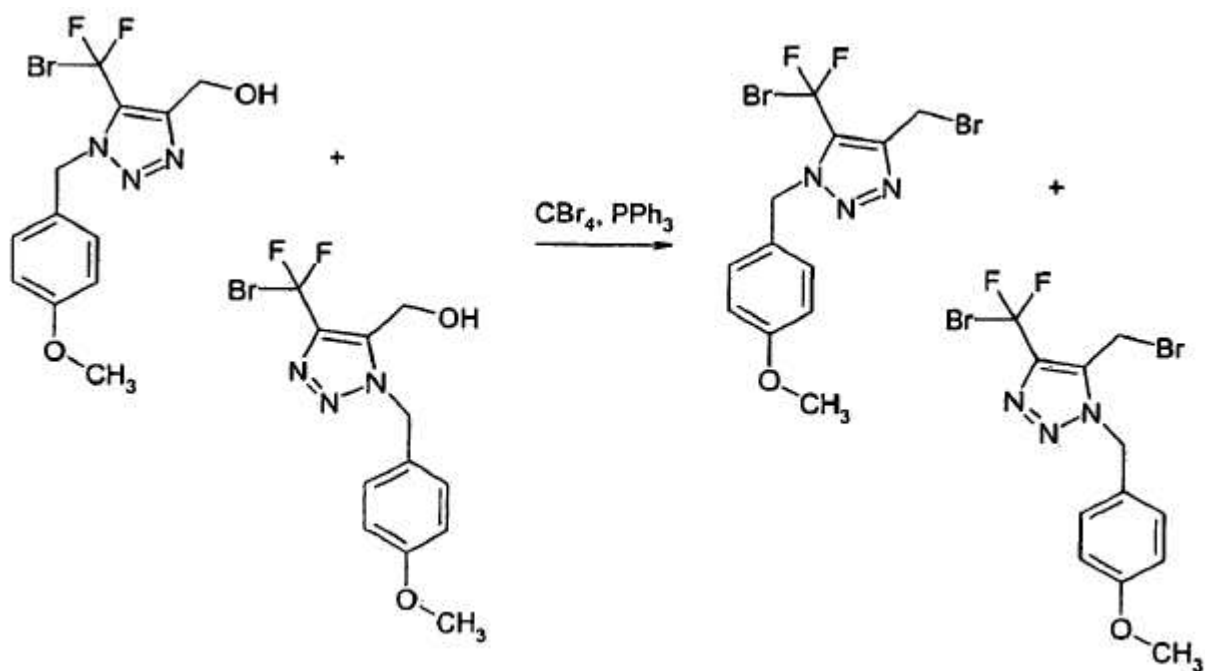
Isómero mayor ^1H -RMN (400 MHz; CDCl_3): 3,8 (s, 3H, Me), 4,81 (s, 2H, CH_2), 5,8 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, 2H, CH), 7,2 (d, 2H, CH) ppm.

Isómero menor ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,8 (s, 3H, Me), 4,83 (s, 2H, CH_2), 5,9 (s, 2H, CH_2), 6,85 (d, 2H, CH), 7,25 (d, 2H, CH) ppm.

Se utilizó el mismo método con la mezcla de 1-[1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona y 1-[3-(4-metoxibencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona como material de partida para dar una mezcla de 1-[5-hidroximetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona y 1-[5-hidroximetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona. La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

Se utilizó el mismo método con la mezcla de éster metílico de ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 3-(4-metoxi-bencil)-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-3H [1,2,3]triazol-4-carboxílico como material de partida para dar una mezcla de éster metílico de ácido 5-hidroximetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 5-hidroximetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo I30: Preparación de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-bromometil-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluoro-metil)-4-bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol

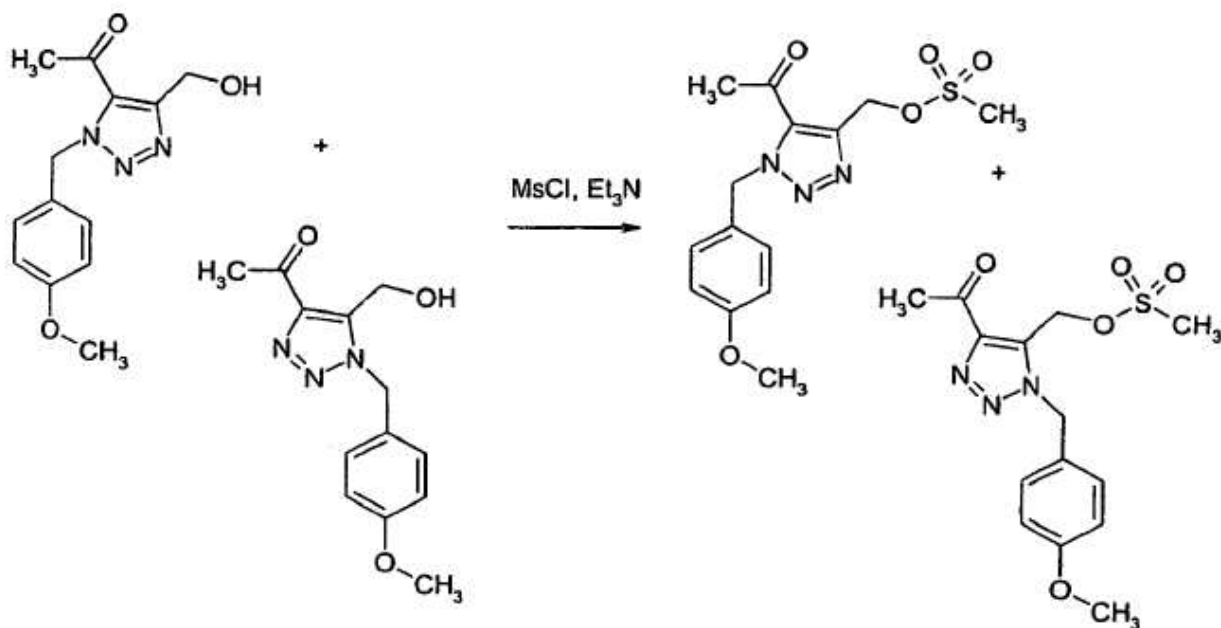


La mezcla 2:1 de [5-(bromo-difluoro-metil)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol y [5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (Ejemplo 129) (7,0 g, 20 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió trifenil fosfina (6,3 g, 24,0 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió en gotas una solución de tetrabromuro de carbono (7,96 g, 24,0 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar una mezcla 3:1 de 4-(bromo-difluorometil)-5-bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluoro-metil)-4-bromometil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol como un aceite incoloro (7,35 g, 89% de rendimiento).

Isómero mayor ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,8 (s, 3H, Me), 4,35 (s, 2H, CH₂), 5,61 (s, 2H, CH₂), 6,9 (d, 2H, CH), 7,25 (d, 2H, CH) ppm.

Isómero menor ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,78 (s, 3H, Me), 4,6 (s, 2H, CH₂), 5,61 (s, 2H, CH₂), 6,9 (d, 2H, CH), 7,25 (d, 2H, CH) ppm.

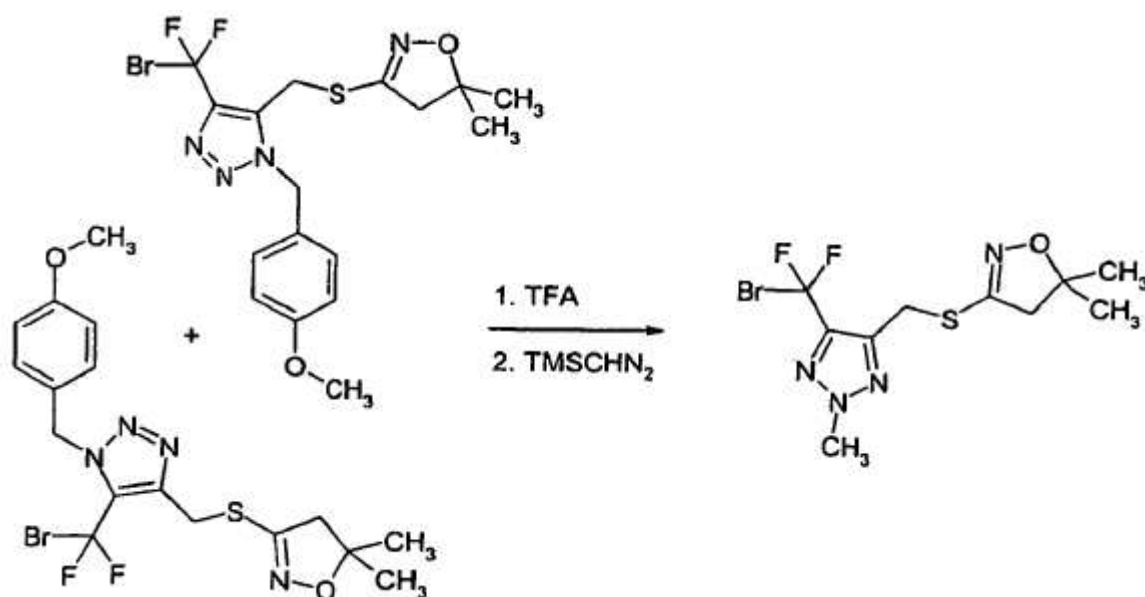
Ejemplo I31: Preparación de éster 5-acetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico y éster 5-acetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico



A una solución de la mezcla de 1-[5-hidroximetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona y 1-[5-hidroximetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]-triazol-4-il]-etanona (3,19 g, 12,2 mmol) en diclorometano (75 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,95 ml, 12,2 mmol) seguido por la adición de trietilamina (1,87 ml, 13,4 mmol) a temperatura ambiente. Las mezclas de la reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Las mezclas de la reacción se concentraron y se redisolviaron en acetonitrilo. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo. Los filtrados combinados se concentraron para dar una mezcla de éster 5-acetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico y éster 5-acetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico. La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

Se utilizó el mismo método con la mezcla de éster metílico de ácido 5-hidroximetil-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 5-hidroximetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como material de partida para dar una mezcla de éster metílico de ácido 5-metanosulfoniloximetil-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 5-metanosulfoniloximetil-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo I32: Preparación de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



La mezcla de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluorometil)-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I40) (200 mg, 0,43 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (245 mg, 2,15 mmol) y anisol (69 mg, 0,64 mmol). La mezcla se calentó hasta 60-65°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con fluorobenceno y se concentró.

El residuo se disolvió en metanol seco (10 ml) y se añadió trimetilsilil diazometano (TMSCHN₂) (2M en hexano) (3 ml, 6 mmol) en gotas durante 10 minutos. Se añadió más trimetilsilil diazometano (TMSCHN₂) (2M en hexano) (4 ml, 8 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano), para dar 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (110 mg, 72% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (s, 6H, Me), 2,82 (s, 2H, CH₂), 4,21 (s, 3H, Me), 4,4 (s, 2H, CH₂) ppm.

Se utilizó el mismo método con la mezcla de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona y 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona (Ejemplo I40) como material de partida para dar 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,44 (s, 6H, Me), 2,72 (s, 3H, Me), 2,83 (s, 2H, CH₂), 4,61 (s, 2H, CH₂) ppm.

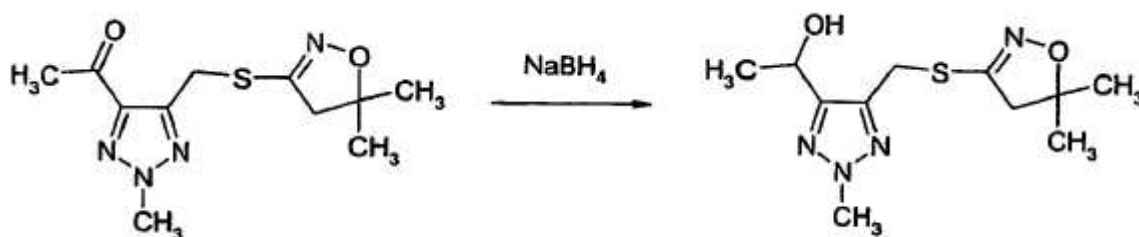
Se hizo reaccionar 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona con yoduro de metilo según lo que se describe en el Ejemplo I14 para dar 1-[5-(5,5-dirnetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (s, 6H, Me), 2,83 (s, 2H, CH₂), 3,96 (s, 3H, Me), 4,22 (s, 3H, Me), 4,58 (s, 2H, CH₂) ppm.

Se utilizó el mismo método con la mezcla de éster metílico de ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Ejemplo I40) como material de partida para dar éster metílico de ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, que se hizo reaccionar con yoduro de metilo según lo que se describe en el Ejemplo I14 para dar éster metílico de ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (s, 6H, Me), 2,87 (s, 2H, CH_2), 3,97 (s, 3H, Me), 4,3 (s, 3H, Me), 4,57 (s, 2H, CH_2) ppm.

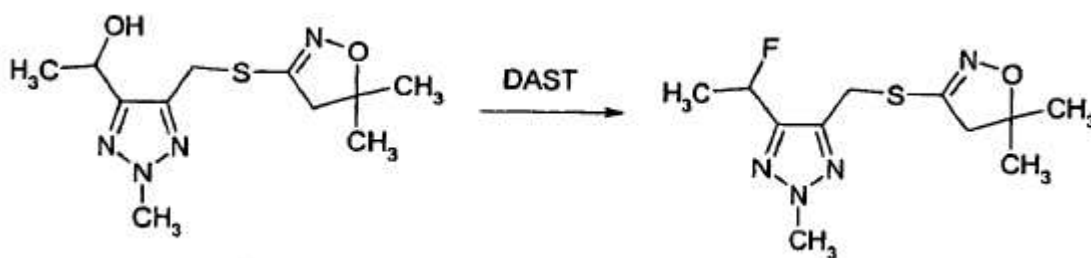
Ejemplo I33: Preparación de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanil-metil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanol



Se disolvió 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona (Ejemplo I32) (408 mg, 1,52 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (29 mg, 0,76 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se concentró. El residuo se dividió entre diclorometano y agua y las fases se separaron. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanol como un aceite incoloro (375 mg, 91% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,39 (s, 3H, Me), 1,4 (s, 3H, Me), 1,58 (d, 3H, Me), 2,8 (s, 2H, CH_2), 4,11 (s, 3H, Me), 4,36 (s, 2H, CH_2), 5,08 (m, 1H, CH) ppm.

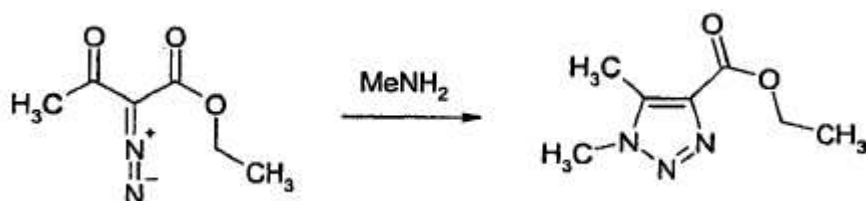
Ejemplo I34: Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-(1-fluoro-etil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



A una solución de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanol (Ejemplo I33) (375 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió trifluoruro de azufre (dietilamino) (PAST) (0,46 ml, 3,48 mmol) en gotas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso (saturado) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-(1-fluoro-etil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol como un aceite (282 mg, 74% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,39 (s, 3H, Me), 1,41 (s, 3H, Me), 1,76 (d, 3H, Me), 2,81 (s, 2H, CH_2), 4,15 (s, 3H, Me), 4,3 (d, 1H, CH_2), 4,4 (d, 1H, CH_2), 5,86 (m, 1H, CH) ppm.

Ejemplo I35: Preparación de éster etílico de ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

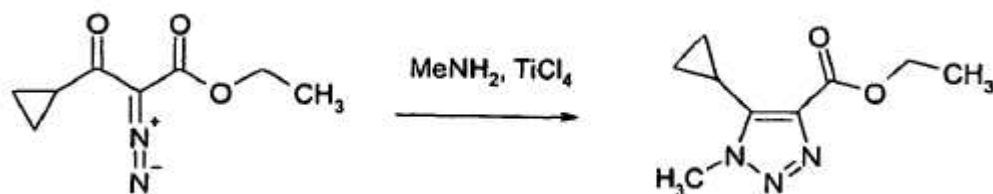


Se disolvió éster etílico de ácido 2-diazo-3-oxo-butírico (5 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y ácido acético (6 ml) y se pasó metilhidrazina a través de la solución hasta que se cristalizó un precipitado blanco. Se añadió más ácido acético (10 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla de la reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó tres veces con bicarbonato de sodio acuoso (saturado), agua y salmuera, se secó y se concentró para dar éster etílico de ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (4,4 g, 81% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3H, Me), 2,49 (s, 3H, Me), 3,92 (s, 3H, Me), 4,3 (q, 2H, CH_2) ppm.

El éster se redujo según lo que se describe en el Ejemplo I6, el alcohol se bromó según lo que se describe en el Ejemplo I7, y el intermedio de bromometilo se acopló según lo que se describe en el Ejemplo I39.

Ejemplo I36: Preparación de éster etílico de ácido 5-ciclopropil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Se disolvió éster etílico de ácido 3-ciclopropil-2-diazo-3-oxo-propiónico (preparación descrita en J. Org. Chem. 1950 (15) 74-80) (1 g, 5,5 mmol) en dicloroetano (15 ml). Se añadió metilamina (340 mg, 10,9 mmol) seguido por tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) (5,5 ml, 5,5 mmol) para dar un precipitado naranja. La mezcla de la reacción se calentó hasta reflujo. Después de la adición de agua, la mezcla se concentró, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (saturado), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo, iso-hexano) para dar éster etílico de ácido 5-ciclopropil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (740 mg, 71 % de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 0,98 (m, 2H, CH_2), 1,19 (m, 2H, CH_2), 1,42 (t, 3H, Me), 1,84 (m, 1H, CH), 4,09 (s, 3H, Me), 4,41 (q, 2H, CH_2) ppm.

El éster se redujo según lo que se describe en el Ejemplo I6, el alcohol se bromó según lo que se describe en el Ejemplo I7, y el intermedio de bromometilo se acopló según lo que se describe en el Ejemplo I39.

Ejemplo I37: Preparación de éster etílico de ácido 5-ciclopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

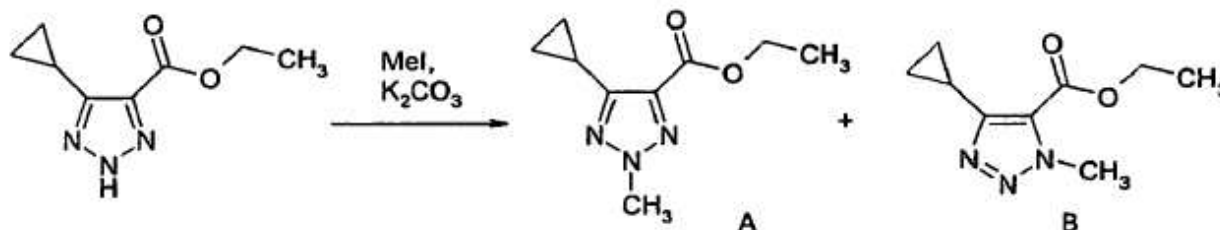


Se condensó amoníaco (aproximadamente 200 mg) en un balón a -78°C , se añadió dicloroetano (15ml), seguido por éster etílico de ácido 3-ciclopropil-2-diazo-3-oxo-propiónico (preparación descrita en J. Org. Chem. 1950 (15) 74-80). Se añadió tetracloruro de titanio (1M en diclorometano) (5,5 ml, 5,5 mmol) para dar un precipitado naranja. La solución se entibió hasta temperatura ambiente, después se calentó hasta reflujo durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1 ml) y se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (saturado), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar éster etílico de ácido 5-ciclopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como un aceite naranja (960 mg, 96% de

rendimiento) que solidificó en reposo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,03 (m, 2H, CH_2), 1,10 (m, 2H, CH_2), 1,40 (t, 3H, Me), 2,56 (m, 1H, CH), 4,44 (q, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo I38: Preparación de éster etílico de ácido 5-ciclopropil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster etílico de ácido 5-ciclopropil-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Se disolvió éster etílico de ácido 5-ciclopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Ejemplo 137) (110 mg, 0,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió carbonato de potasio (168 mg, 1,22 mmol), seguido por yoduro de metilo (0,057 ml, 0,91 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido hidrocórico acuoso (1N), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: acetato de etilo, diclorometano, iso-hexano) para dar éster etílico de ácido 5-ciclopropil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (51 mg, 43% de rendimiento) y éster etílico de ácido 5-ciclopropil-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (46 mg, 39% de rendimiento).

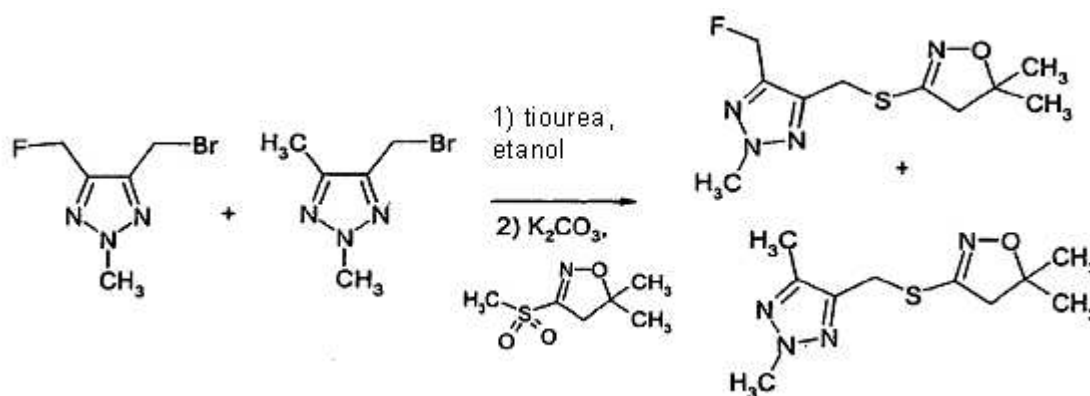
Isómero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,92 (m, 2H, CH_2), 1,02 (m, 2H, CH_2), 1,40 (t, 3H, Me), 2,50 (m, 1H, CH), 4,12 (s, 3H, Me), 4,42 (q, 2H, CH_2) ppm.

Isómero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,01 (m, 2H, CH_2), 1,12 (m, 2H, CH_2), 1,41 (t, 3H, Me), 2,39 (m, 1H, CH), 4,23 (s, 3H, Me), 4,41 (q, 2H, CH_2) ppm.

Los ésteres se redujeron según lo que se describe en el Ejemplo 16, los alcoholes se bromaron según lo que se describe en el Ejemplo 17, y los intermedios de bromometilo se acoplaron según lo que se describe en el Ejemplo 139.

3) Métodos de acoplamiento y oxidaciones

Ejemplo I39: Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



La mezcla 4:1 de 4-bromometil-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (954 mg, 4,59 mmol) (Ejemplo 17) se agitó en etanol (15 ml) antes de que se añadiera tiourea (384 mg, 5,05 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el sólido completo se hubiera disuelto. Se añadieron 3-metanosulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol (preparado en conformidad con el documento EP 1364946) (893 mg, 5,05 mmol) y el carbonato de potasio (698 mg, 5,05 mmol) a la mezcla de la reacción y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para producir una mezcla 4:1 de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-

3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol como un aceite incoloro (1,05 g, 89% de rendimiento).

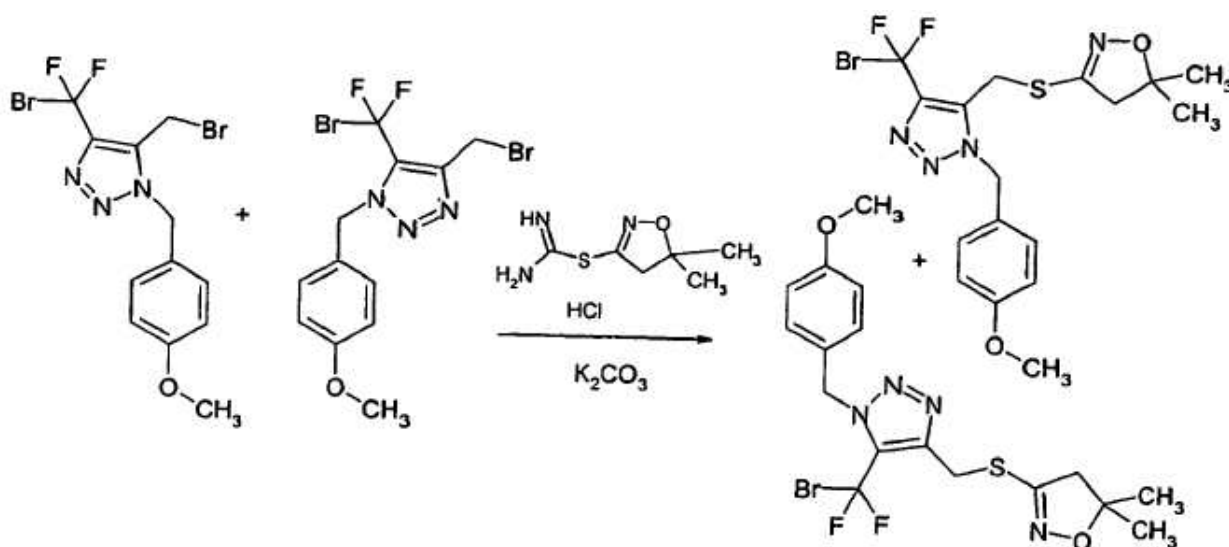
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (s, 6H, Me), 2,80 (s, 2H, CH_2), 4,17 (d, 3H, Me), 4,34 (s, 2H, CH_2), 5,52 (d, 2H, CH_2) ppm.

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,42 (s, 6H, Me), 2,30 (s, 3H, Me), 2,82 (s, 2H, CH_2), 4,09 (s, 3H, Me), 4,27 (s, 2H, CH_2) ppm.

Se utilizó el mismo método con 4-bromometil-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol como material de partida para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,43 (s, 6H, Me), 2,83 (s, 2H, CH_2), 4,23 (s, 3H, Me), 4,40 (s, 2H, CH_2) ppm.

10 Ejemplo 140: Preparación de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromodifluoro-metil)-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol



15 Se disolvieron 4-(bromo-difluoro-metil)-5-bromometil-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol y 5-(bromo-difluoro-metil)-4-bromometil-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol (Ejemplo 130) (687 mg, 1,67 mmol) e hidrocloreto de 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-isotiourea (preparado según lo que se describe en el documento WO 06/068092) (305 mg, 1,67 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió carbonato de potasio (576 mg, 4,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar el producto deseado como una mezcla 9:1 de isómeros (660 mg, 86% de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (mayor): 1,45 (s, 6H, Me), 2,74 (s, 2H, CH_2), 3,8 (s, 3H, Me), 4,31 (s, 2H, CH_2), 5,68 (s, 2H, CH_2), 6,89 (d, 2H, CH), 7,3 (d, 2H, CH) ppm.

25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) (menor): 1,45 (s, 6H, Me), 2,84 (s, 2H, CH_2), 3,8 (s, 3H, Me), 4,43 (s, 2H, CH_2), 5,6 (s, 2H, CH_2), 6,89 (d, 2H, CH), 7,3 (d, 2H, CH) ppm.

30 Se utilizó el mismo método con la mezcla de éster 5-acetil-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico y éster 5-acetil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico de ácido metanosulfónico (Ejemplo 131) como material de partida para dar una mezcla de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona y 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

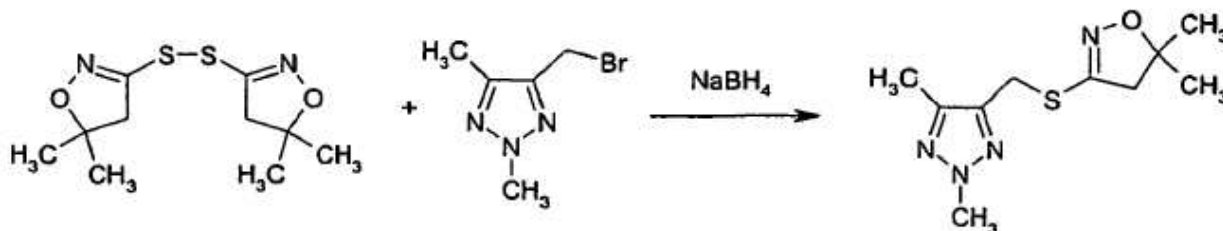
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,52 (s, 6H, Me), 2,68-2,73 (s, 2H, CH_2), 2,62-2,72 (s, 3H, Me), 3,8 (s, 3H, Me), 4,43-4,53 (s, 2H, CH_2), 5,77-5,81 (s, 2H, CH_2), 6,85 (m, 2H, CH), 7,2-7,3 (m, 2H, CH) ppm.

35 Se utilizó el mismo método con la mezcla de éster metílico de ácido 5-metanosulfoniloximetil-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 5-metanosulfoniloximetil-3-(4-metoxibencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Ejemplo 131) como material de partida para dar una mezcla de éster metílico de ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico y éster metílico de ácido 5-(5,5-

dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metoxi-bencil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,52-1,53 (s, 6H, Me), 2,75-2,85 (s, 2H, CH_2), 3,8 (s, 3H, Me), 3,92-3,97 (s, 3H, Me), 4,43-4,53 (s, 2H, CH_2), 5,77-5,81 (s, 2H, CH_2), 6,85 (m, 2H, CH), 7,2-7,3 (m, 2H, CH) ppm.

Ejemplo I41: Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



5

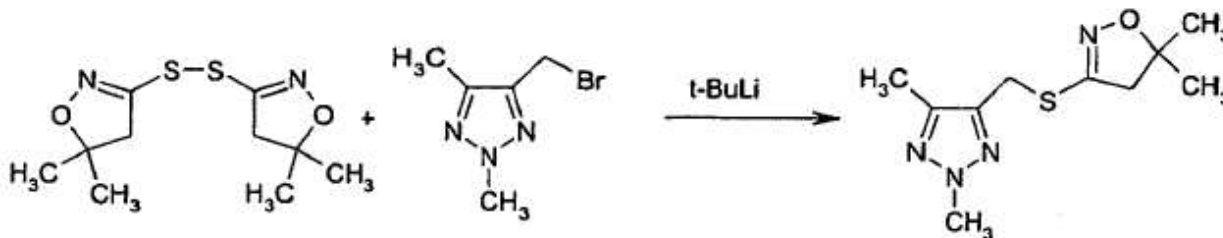
Se disolvieron 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-disulfuro (Ejemplo I5) (300 mg, 1,15 mmol) y hidróxido de sodio (88 mg, 2,19 mmol) en etanol seco (10 ml) y se añadió borohidruro de sodio (88 mg, 2,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I7, Ejemplo I11) (460 mg, 2,42 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50% acetato de etilo / hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (470 mg, 85% de rendimiento).

10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,42 (s, 6H, Me), 2,30 (s, 3H, Me), 2,82 (s, 2H, CH_2), 4,09 (s, 3H, Me), 4,27 (s, 2H, CH_2) ppm.

15

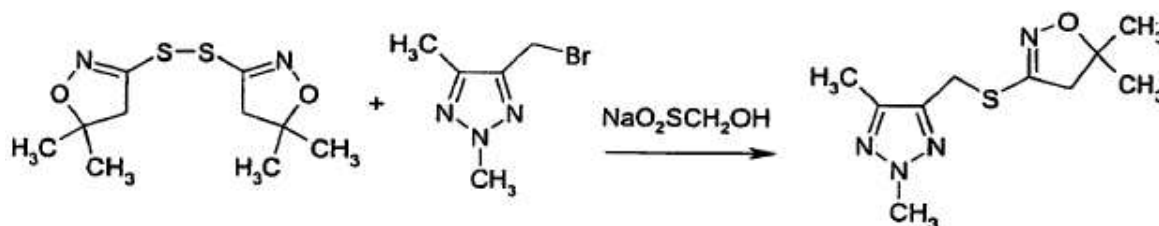
Ejemplo I42: Preparación alternativa de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



Se añadió terc-butil litio (1,7 M en hexano) (1,12 ml, 1,89 mmol) a éter dietílico (5 ml) a -78°C . Se añadió una solución de 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I7, Ejemplo I11) (300 mg, 1,58 mmol) en éter dietílico (5 ml) a -78°C y la mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos. Se añadió una solución de 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-disulfuro (Ejemplo I5) (410 mg, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C y la mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente dentro de 1 hora. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50% acetato de etilo / hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (154 mg, 41% de rendimiento).

25

Ejemplo I43: Preparación alternativa de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



30

Se disolvió 2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-disulfuro (Ejemplo I5) (137 mg, 0,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añadieron carbonato de potasio (290 mg, 2,1 mmol) e hidroximetilsulfonato de sodio (Rongalite) (323 mg, 2,1 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]-triazol (Ejemplo I7, Ejemplo I11) (200 mg, 1,05 mmol) en gotas como una solución en N,N-dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo varias veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / iso-hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (170 mg, 67,2%).

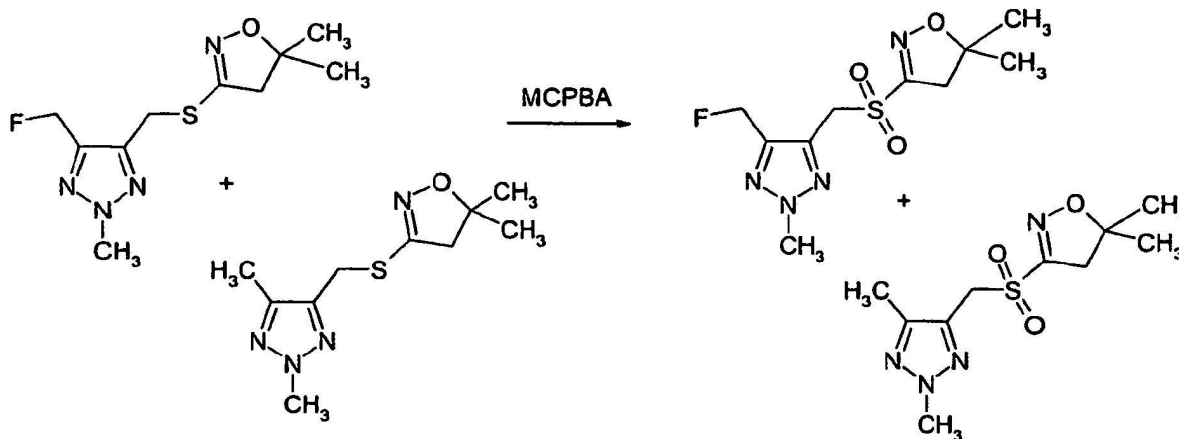
Ejemplo I44: Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2, 5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



Se disolvió 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I39) (75% puro, 3,53g) en diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (MCPBA) (60% en peso) (4,2 g, 14,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de metabisulfato de sodio acuoso (20%) (80 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (saturado), agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / iso-hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (2,52 g, 89,7% de rendimiento)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 2,32 (s, 3H, Me), 3,05 (d, 1H, CH₂), 3,18 (d, 1H, CH₂), 4,1 (s, 3H, Me), 4,3 (d, 1H, CH₂), 4,35 (d, 1H, CH₂) ppm.

Ejemplo I45: Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfonilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfonilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



La mezcla 4:1 de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol y 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I39) (672 mg, 2,6 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml) y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (MCPBA) (1,46 g, 6,51 mmol). La solución se almacenó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de metabisulfato de sodio acuoso (10%). La mezcla se diluyó con agua y se añadió hidróxido de sodio acuoso (2M). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con hidróxido de sodio acuoso (2M), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (430 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco y 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (82 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51 (s, 6H, Me), 3,05 (s, 2H, CH₂), 4,21 (s, 3H, Me), 4,77 (s, 2H, CH₂), 5,57 (d, 2H, CH₂) ppm.

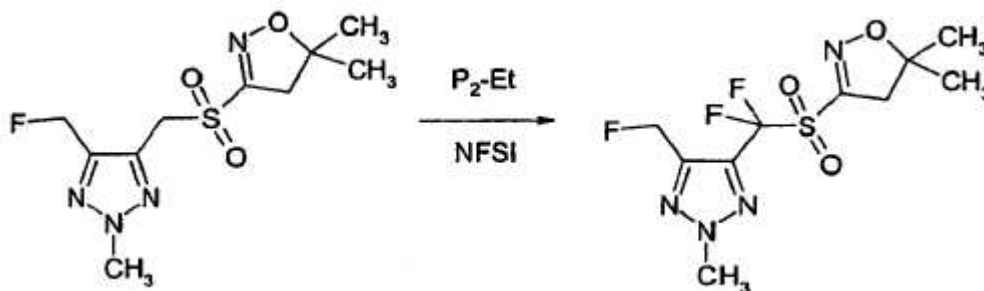
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,50 (s, 6H, Me), 2,36 (s, 3H, Me), 3,01 (s, 2H, CH₂), 4,14 (s, 3H, Me), 4,64 (s, 2H, CH₂) ppm.

- 5 Se utilizó el mismo método con 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol como material de partida para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfonilmetil)-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51 (s, 6H, Me), 3,09 (s, 2H, CH₂), 4,29 (s, 3H, Me), 4,83 (s, 2H, CH₂) ppm.

4) Métodos para halogenaciones y alquilaciones

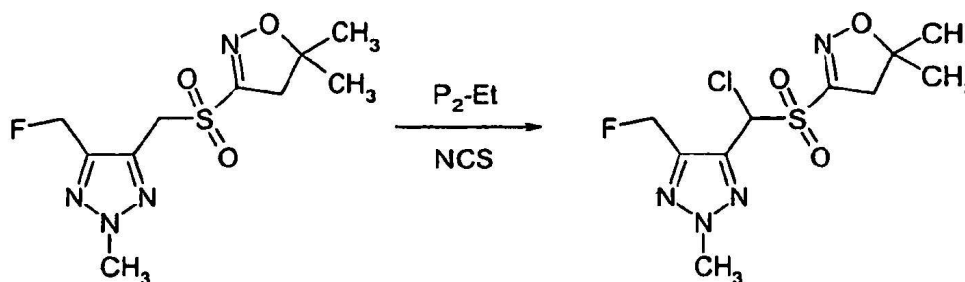
- 10 Ejemplo P1: Preparación de 4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-difluorometil]-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



- 15 Se agitó 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I45) (117 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) bajo nitrógeno a 0°C. Se añadió 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P₂-Et) (0,28 ml, 0,82 mmol) en gotas, y después se añadió N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (257 mg, 0,82 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar el Compuesto N° 1.01 de la Tabla 1 como un sólido blanco (66 mg, 50% de rendimiento).

- 20 Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos: Compuesto N° 1.05 and 1.09 de la Tabla 1.

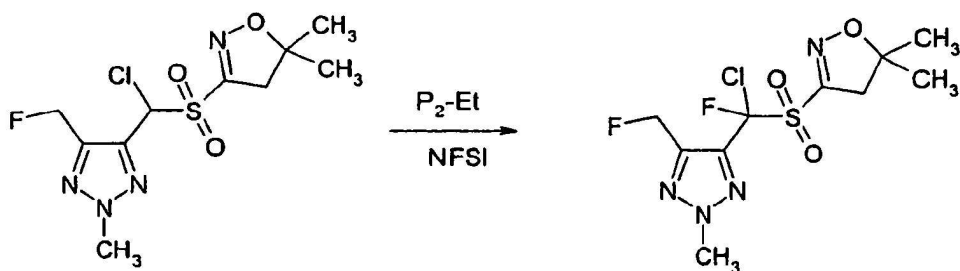
Ejemplo P2: Preparación de 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-metil]-5-fluorometil-2-etil-2H-[1,2,3]triazol



- 25 Se disolvió 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I45) (152 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se añadió 1-etil-2,2,4,4,4-pentalds(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P₂-Et) (0,18 ml, 0,55 mmol). Después se añadió N-clorosuccinimida (NCS) (73 mg, 0,55 mmol) en una porción, y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar el Compuesto N° 1.02 de la Tabla 1 como un aceite incoloro (116 mg, 68% de rendimiento).

- 30 Se utilizó el mismo método para sintetizar el siguiente compuesto: Compuesto N° 1.06 de la Tabla 1.

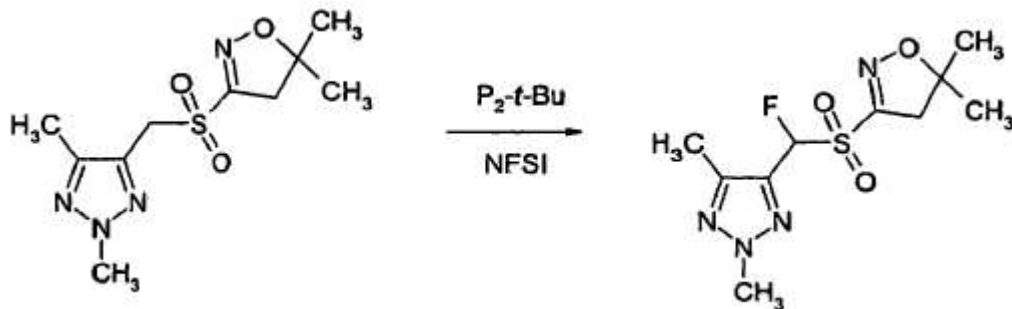
Ejemplo P3: Preparación de 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-fluoro-metil]-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



Se disolvió 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonyl)-metil]-5-fluorometil-2-etil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo P2) (116 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) bajo nitrógeno y se añadió 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P_2-Et) (0,13 ml, 0,38 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (118 mg, 0,38 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar el Compuesto N° 1.03 de la Tabla 1 como un sólido blanco (85 mg, 69% de rendimiento).

Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos: Compuesto N° 1.07 y 1.10 de la Tabla 1.

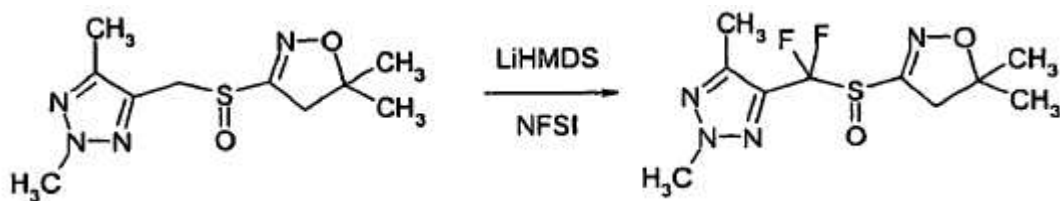
Ejemplo P4: Preparación de 4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonyl)-fluorometil]-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



Se agitó 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonylmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I45) (112 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) bajo nitrógeno a 0°C. Se añadió 1-terc-butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P_2-t-Bu) (2M en THF) (0,2 ml, 0,4 mmol) en gotas a 0°C, y se añadió N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (130 mg, 0,4 mmol) en una porción a 0°C. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar el Compuesto N° 1.04 de la Tabla 1 como un sólido blanco (35 mg, 29,3% de rendimiento).

Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos: Compuesto N° 1.11, 1.12 y 1.28 de la Tabla 1.

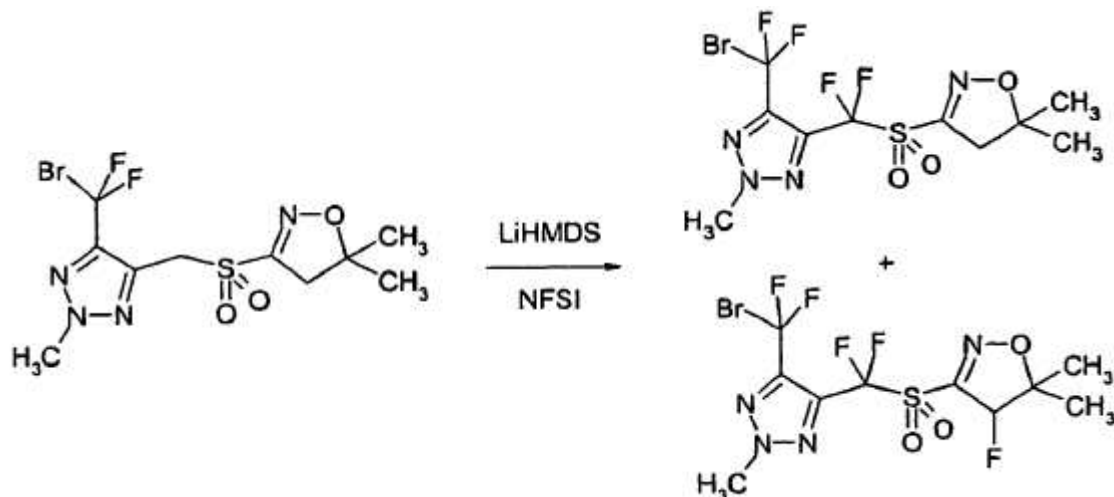
Ejemplo P5: Preparación de 4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfinil)-difluorometil]-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



Se disolvieron 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Ejemplo I44) (200 mg, 0,78 mmol) y N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (516 mg, 1,64 mmol) en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno y se enfriaron hasta -78°C. Se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS) (solución 1M en THF) (1,64 ml, 1,64 mmol) en gotas a -78°C y se agitó la solución y se dejó entibiar lentamente hasta -20°C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se inactivó a -20°C mediante la adición de varias gotas de cloruro de amonio acuoso (saturado). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo) para dar el Compuesto N° 1.08 de la Tabla 1 (160 mg, 70% de rendimiento).

Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos: Compuesto N° 1.16, 1.18, 1.27, 1.36, 1.44, 1.47, 1.49, 1.51 y 1.58 de la Tabla 1, Compuesto N° 2.07 de la Tabla 2, y Compuesto N° 3.03 and 3.10 de la Tabla 3.

Ejemplo P6: Preparación de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-[(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-difluoro-metil]-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



5

Se disolvieron 4-(bromo-difluoro-metil)-5-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (véase el Ejemplo I32 y Ejemplo I45) (500 mg, 1,3 mmol) y N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (820 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno y se enfriaron hasta -78°C . Se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS) (1M en THF) (2,8 ml, 2,8 mmol) en gotas a -78°C y se agitó la solución y se dejó entibiarse lentamente hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / hexano) para dar el Compuesto N° 1.59 de la Tabla 1 (209 mg, 37% de rendimiento) y 4-(bromo-difluoro-metil)-5-[difluoro-(4-fluoro-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-metil]-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (100 mg, 17,4% de rendimiento).

10

15

Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos:

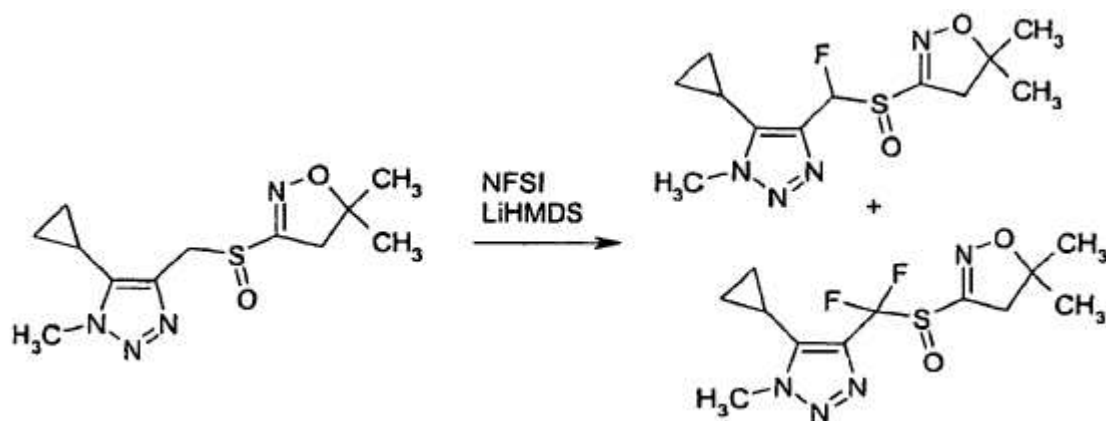
Compuesto N° 1.13, 1.15, 1.17, 1.23, 1.26, 1.29, 1.32, 1.35, 1.41, 1.43, 1.48, 1.50, 1.52, 1.54, 1.57, 1.61 y 1.63 de la Tabla 1,

Compuesto N° 3.04 y 3.07 de la Tabla 3, y

20

Compuesto N° 4.01 de la Tabla 4.

Ejemplo P7: Preparación de 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-fluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]triazol y 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-difluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]triazol



25

Se disolvió 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (95 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS) (1M en THF)

(0,51 ml, 0,51 mmol) en gotas y se agitó la solución durante 5 minutos a -78°C . Se añadió N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (160 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a -78°C . La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) (3ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / iso-hexano) para dar el Compuesto N° 2.10 de la Tabla 2 (42 mg, 39% de rendimiento) y Compuesto N° 2.11 de la Tabla 2 (45 mg, 44% de rendimiento).

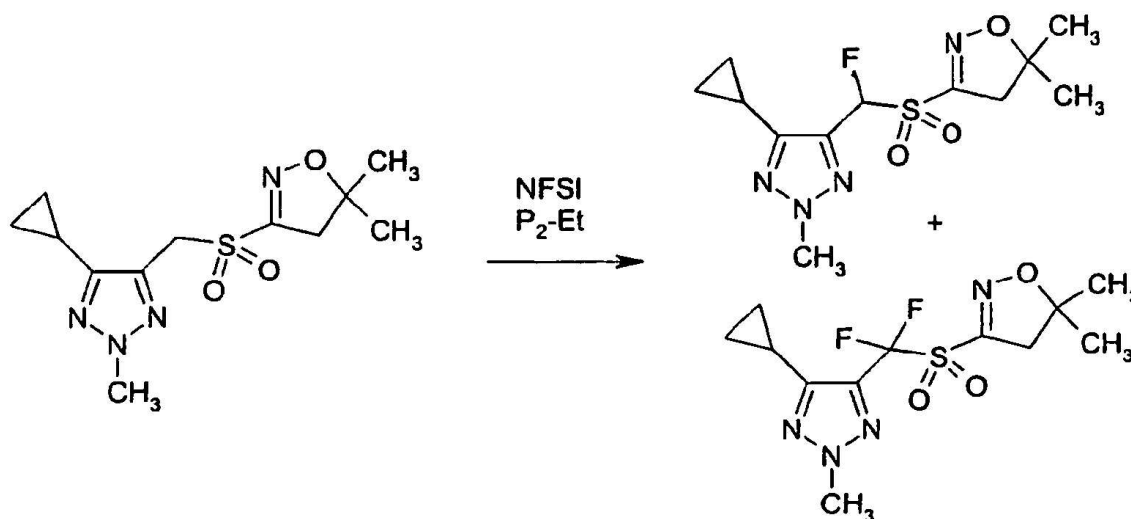
Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos:

Compuesto N° 1.21, 1.22, 1.24, 1.25, 1.30, 1.31, 1.33, 1.34, 1.39, 1.40, 1.55, 1.56, 1.68 y 1.69 de la Tabla 1,

Compuesto N° 2.03 y 2.04 de la Tabla 2, y

Compuesto N° 3.05 y 3.06 de la Tabla 3.

Ejemplo P8: Preparación de 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-fluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]triazol y 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-difluoro-metil]-1-metil-1 H-[1,2,3]-triazol



Se disolvieron 5-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (200 mg, 0,67 mmol) y N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (338 mg, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfaceno) (P₂-Et) (364 mg, 1,07 mmol) en gotas para dar una solución amarilla. Después de que se completó la adición, se agitó la solución durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/diclorometano/iso-hexano) para dar el Compuesto N° 1.66 de la Tabla 1 (47 mg, 21% de rendimiento) y Compuesto N° 1.67 de la Tabla 1 (115 mg, 54% de rendimiento).

Se utilizó el mismo método para sintetizar los siguientes compuestos:

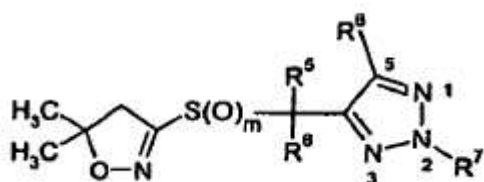
Compuesto N° 1.19, 1.20, 1.37, 1.38, 1.45 y 1.46 de la Tabla 1,

Compuesto N° 2.01, 2.02, 2.05, 2.06, 2.08 y 2.09 de la Tabla 2, y

Compuesto N° 3.01, 3.02, 3.08 y 3.09 de la Tabla 3.

Los compuestos mencionados en las siguientes Tablas pueden prepararse en forma análoga.

Tabla 1: Compuestos de fórmula I.1



No.	m	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	Punto de fusión [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.01	2	F	F	Me	-CH ₂ F	54	1,57 (s, 6H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 4,31 (s, 3H, Me), 5,54 (s, 2H, CH ₂).
1.03	2	Cl	F	Me	-CH ₂ F	80	1,55 (s, 3H, Me), 1,57 (s, 3H, Me), 3,15 (d, 1H, CH ₂), 3,2 (d, 1H, CH ₂), 4,29 (s, 3H, Me), 5,56 (d, 2H, CH ₂).
1.05	2	F	F	Me	Me	75	1,56 (s, 6H, Me), 2,45 (s, 3H, Me), 3,17 (s, 2H, CH ₂), 4,21 (s, 3H, Me).
1.07	2	Cl	F	Me	Me		1,55 (s, 6H, Me), 2,4 (s, 3H, Me), 3,25 (d, 1H, CH ₂), 3,4 (d, 1H, CH ₂), 4,35 (s, 3H, Me).
1.08	1	F	F	Me	Me		1,45 (s, 3H, Me), 1,46 (s, 3H, Me), 3,35 (s, 3H, Me), 2,9 (d, 1H, CH ₂), 3,15 (d, 1H, CH ₂), 4,1 (s, 3H, Me).
1.09	2	F	F	Me	-CF ₃	80	1,57 (s, 6H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 4,38 (s, 3H, Me).
1.10	2	Cl	F	Me	-CF ₃	66-69	1,54 (s, 3H, Me), 1,56 (s, 3H, Me), 3,18 (d, 1H, CH ₂), 3,22 (d, 1H, CH ₂), 4,35 (s, 3H, Me).
1.13	2	F	F	Et	Et	50-51	1,35 (t, 3H, Me), 1,5-1,7 (m, 9H, Me), 2,7 (q, 2H, CH ₂), 3,35 (s, 2H, CH ₂), 4,45 (q, 2H, CH ₂).
1.15	2	F	F	Et	-CF ₃		1,57 (s, 6H, Me), 1,66 (t, 3H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 4,62 (q, 2H, CH ₂).
1.16	1	F	F	Et	-CF ₃		1,50 (s, 6H, Me), 1,64 (t, 3H, Me), 3,06 (d, 1H, CH ₂), 3,26 (d, 1H, CH ₂), 4,59 (q, 2H, CH ₂).
1.17	2	F	F	ⁱ Pr	-CF ₃		1,55 (s, 6H, Me), 1,66 (d, 6H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 4,97 (sept, 1 H, CH).
1.18	1	F	F	ⁱ Pr	-CF ₃		1,49 (s, 6H, Me), 1,63 (d, 6H, Me), 3,06 (d, 1H, CH ₂), 3,26 (d, 1H, CH ₂), 4,93 (sept, 1H, CH).
1.20	2	F	F	-CHF ₂	Me		1,56 (s, 6H, Me), 2,70 (s, 3H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 7,62 (t, 1H, CH).
1.22	1	F	F	-CHF ₂	Me		1,49 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 2,66 (s, 3H, Me), 2,95 (d, 1H, CH ₂), 3,13 (d, 1H, CH ₂), 7,60 (t, 1H, CH).
1.23	2	F	F	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CF ₃		1,57 (s, 6H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 3,35 (s, 3H, Me), 3,95 (t, 2H, CH ₂), 4,72 (t, 2H, CH ₂).
1.25	1	F	F	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CF ₃		1,48 (s, 3H, Me), 1,49 (s, 3H, Me), 3,04 (d, 1H, CH ₂), 3,25 (d, 1H, CH ₂), 3,35 (s, 3H, Me), 3,93 (t, 2H, CH ₂), 4,69 (t, 2H, CH ₂).

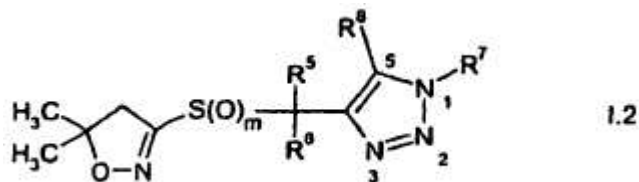
							2H, CH ₂), 4,69 (t 2H, CH ₂).
1.26	2	F	F	Me	Et		1,29 (t, 3H, Me), 1,55 (s, 6H, Me), 2,83 (q, 2H, CH ₂), 3,16 (s, 2H, CH ₂), 4,21, (s, 3H, Me).
1.27	1	F	F	Me	Et		1,29 (t, 3H, Me), 1,50 (s, 6H, Me), 2,79 (q, 2H, CH ₂), 3,01 (d, 1H, CH ₂), 3,23 (d, 1H, CH ₂), 4,18 (s, 3H, Me).
1.29	2	F	F	- ^c Pe	-CF ₃		1,57 (s, 6H, Me), 1,7-1,8 (m, 2H, CH ₂), 1,85-1,95, (m, 2H, CH ₂), 2,15-2,3 (m, 4H, CH ₂), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 5,05-5,1 (m, 1H, CH).
1.31	1	F	F	- ^c Pe	-CF ₃		1,49 (s, 6H, Me), 1,7-1,8 (m, 2H, CH ₂), 1,85-1,95 (m, 2H, CH ₂), 2,1-2,3 (m, 4H, CH ₂), 3,05 (d, 1H, CH ₂), 3,26 (d, 1H, CH ₂), 5,05-5,15 (m, 1H, CH).
1.32	2	F	F	-CH ₂ CH -CH ₂	-CF ₃		1,57 (s, 6H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 5,16 (d, 2H, CH ₂), 5,39-5,46 (m, 2H, CH ₂), 6,04-6,14 (m, 1H, CH).
1.34	1	F	F	-CH ₂ CH -CH ₂	-CF ₃		1,49 (s, 6H, Me), 3,06 (d, 1H, CH ₂), 3,25 (d, 1H, CH ₂), 5,13 (d, 2H, CH ₂), 5,37-5,45 (m, 2H, CH ₂), 6,02-6,12 (m, 1H, CH).
1.35	2	F	F	Me	H		1,56 (s, 6H, Me), 3,17 (s, 2H, CH ₂), 4,31 (s, 3H, Me), 7,98 (s, 1H, CH).
1.36	1	F	F	Me	H		1,49 (s, 3H; Me), 1,50 (s, 3H, Me), 2,95 (d, 1H, CH ₂), 3,21 (d, 1H, CH ₂), 4,28 (s, 3H, Me), 7,89 (s, 1H, CH).
1.38	2	F	F	Et	H		1,56 (s, 6H, Me), 1,62 (t, 3H, Me), 3,17 (s, 2H, CH ₂), 4,57 (q, 2H, CH ₂), 7,98 (s, 1H, CH).
1.40	1	F	F	Et	H		1,49 (s, 3H, Me), 1,50 (s, 3H, Me), 1,60 (t, 3H, Me), 2,94 (d, 1H, CH ₂), 3,21 (d, 1H, CH ₂), 4,54 (q, 2H, CH ₂), 7,89 (s, 1H, CH).
1.41	2	F	F	ⁱ Pr	Me	94-95	1,56 (s, 6H, Me), 1,57 (d, 6H, Me), 2,45 (s, 3H, Me), 3,17 (s, 2H, CH ₂), 4,81 (sept, 1H, CH).
1.43	2	F	F	Me	-OCH ₃		1,55 (s, 6H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 4,01 (s, 3H, Me), 4,13 (s, 3H, Me).
1.44	1	F	F	Me	-OCH ₃		1,49 (s, 6H, Me), 3,07 (dd, 1H, CH ₂), 3,24 (d, 1H, CH ₂), 3,99 (s, 3H, Me), 4,09 (s, 3H, Me).
1.46	2	F	F	Me	Br	96-99	1,57 (s, 6H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 4,28 (s, 3H, Me).

1.47	1	F	F	Me	Br		1,50 (s, 6H, Me), 3,05 (d, 1H, CH ₂), 3,24 (d, 1H, CH ₂), 4,25 (s, 3H, Me).
1.48	2	F	F	-CH ₂ ^c B u	-CF ₃	66	1,54 (s, 3H, Me), 1,57 (s, 3H, Me), 1,75-1,95 (m, 4H, CH ₂), 2,1-2,2 (m, 2H, CH ₂), 2,95- 3,05 (m, 1H, CH), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 4,56 (d, 2H, CH ₂).
1.49	1	F	F	-CH ₂ ^c Bu	-CF ₃		1,45 (s, 6H, Me), 1,75-1,95 (m, 4H, CH ₂), 2,05-2,2 (m, 2H, CH ₂), 2,95-3,05 (m, 1H, CH), 3,05 (d, 1H, CH ₂), 3,25 (d, 1H, CH ₂), 4,55 (d, 2H, CH ₂).
1.50	2	F	F	Me	-CO ₂ Me		1,57 (s, 6H, Me), 3,22 (s, 2H, CH ₂), 3,98 (s, 3H, Me), 4,36 (s, 3H, Me).
1.51	1	F	F	Me	-CO ₂ Me		1,47 (s, 3H, Me), 1,49 (s, 3H, Me), 3,09 (d, 1H, CH ₂), 3,25 (d, 1H, CH ₂), 4,0 (s, 3H, Me), 4,33 (s, 3H, Me).
1.52	2	F	F	Me	-COMe		1,56 (s, 6H, Me), 2,62 (s, 3H, Me), 3,26 (s, 2H, CH ₂), 4,34 (s, 3H, Me).
1.54	2	F	F	Me	-OCHF ₂		1,56 (s, 6H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 4,21 (s, 3H, Me), 6,88 (t, 1H, CH).
1.56	1	F	F	Me	-OCHF ₂		1,50 (s, 3H, Me), 1,50 (s, 3H, Me), 3,06 (d, 1H, CH ₂), 3,25 (d, 1H, CH ₂), 4,18 (s, 3H, Me), 6,87 (t, 1H, CH).
1.57	2	F	F	Et	Me		1,56 (s, 6H, Me), 1,58 (t, 3H, Me), 2,46 (s, 3H, Me), 3,17 (s, 2H, CH ₂), 4,47 (q, 2H, CH ₂).
1.58	1	F	F	Et	Me		1,49 (s, 6H, Me), 1,56 (t, 3H, Me), 2,42 (s, 3H, Me), 2,99 (d, 1H, CH ₂), 3,22 (d, 1H, CH ₂), 4,43 (q, 2H, CH ₂).
1.59	2	F	F	Me	-CF ₂ Br	aceite	1,55 (s, 6H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 4,45 (s, 3H, Me).
1.61	2	F	F	Me	-CHF ₂	aceite	1,45 (s, 6H, Me), 3,20 (s, 2H, CH ₂), 4,32 (s, 3H, Me), 6,90 (t, 1H, CH).
1.63	2	F	F	Me	-CHFCH ₃		1,56 (s, 6H, Me), 1,78 (dd, 3H, Me), 3,3 (d, 1H, CH ₂), 3,4 (d, 1H, CH ₂), 4,29 (s, 3H, Me), 5,28 (dq, 1H, CH).
1.65	2	F	F	Ph	Me	144-146	1,55 (s, 6H, Me), 2,57 (s, 3H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 7,4- 7,45 (m, 1H, CH), 7,45-7,5 (m, 2H, CH), 8,0-8,1 (m, 2H, CH).

1.66	2	F	F	Me	^o Pr		0,96 (m, 2H, CH ₂), 1,03 (m, 2H, CH ₂), 1,56 (s, 6H, Me), 2,10 (m, 1H, CH), 3,18 (s, 2H, CH), 4,16 (s, 3H, Me).
1.68	1	F	F	Me	^o Pr		0,96 (m, 2H, CH ₂), 1,02 (m, 2H, CH ₂), 1,49 (s, 3H, Me), 1,49 (s, 3H, Me), 2,01 (m, 1H, CH), 3,02 (d, 1H, CH ₂), 3,24 (d, 1H, CH ₂), 4,12 (s, 3H, Me).

Palabra clave

Me = metilo; Et = etilo; ¹Pr = iso-propilo; ^oPr = ciclopropilo; ^oBu = ciclobutilo; ^oPe = ciclopentilo; s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuatriplete; dd = doble doblete; dq = doble cuatriplete; sept = septuplete; m = multiplete.

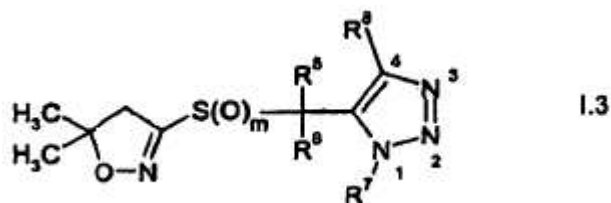
5 Tabla 2: Compuestos de fórmula I.2

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Punto de fusión [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
2.02	2	F	F	Bu	H		1,59 (s, 6H, Me), 1,76 (s, 9H, Me), 3,23 (s, 2H, CH ₂), 8,11 (s, 1H, CH).
2.04	1	F	F	Bu	H		1,48 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 1,72 (s, 9H, Me), 2,97 (d, 1H, CH ₂), 3,12 (d, 1H, CH ₂), 7,98 (s, 1H, CH).
2.06	2	F	F	Me	Me		1,56 (s, 6H, Me), 2,49 (t, 3H, Me), 3,19 (s, 2H, CH ₂), 4,03 (s, 3H, Me).
2.07	1	F	F	Me	Me		1,48 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 2,46 (t, 3H, Me), 102 (d, 1H, CH ₂), 3,13 (d, 1H, CH ₂), 4,01 (s, 3H, Me).
2.08	2	F	F	Me	^o Pr		0,97 (m, 2H, CH ₂), 1,17 (m, 2H, CH ₂), 1,57 (s, 6H, Me), 1,78 (m, 1H, CH), 3,22 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (s, 3H, Me).
2.10	1	F	F	Me	^o Pr		0,91 (m, 2H, CH ₂), 1,18 (m, 2H, CH ₂), 1,48 (s, 3H, Me), 1,50 (s, 3H, Me), 1,74 (m, 1H, CH), 3,13 (d, 1H, CH ₂), 3,20 (d, 1H, CH ₂), 4,10 (s, 3H, Me).

Palabra clave:

Me= metilo; ^oPr = ciclopropilo; ^tBu = terc-butilo; s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete.

Tabla 3: Compuestos de fórmula I.3

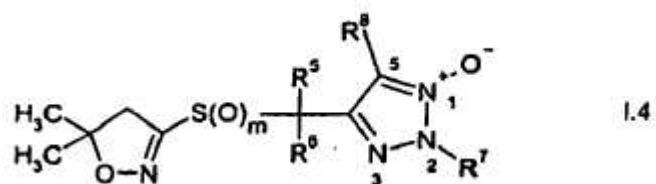


No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Punto de fusión [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
3.02	2	F	F	Me	-CF ₃		1,58 (s, 6H, Me), 3,18 (s, 2H, CH ₂), 4,39 (s, 3H, Me).
3.03	1	F	F	Me	-CF ₃		1,5 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 2,9 (d, 1H, CH ₂), 3,2 (d, 1H, CH ₂), 4,35 (s, 3H, Me).
3.04	2	F	F	Me	Br	91-93	1,58 (s, 6H, Me), 3,17 (s, 2H, CH ₂), 4,32 (t, 3H, Me).
3.06	1	F	F	Me	Br	70-72	1,49 (s, 3H, Me), 1,53 (s, 3H, Me), 2,76 (d, 1H, CH ₂), 3,14 (d, 1H, CH ₂), 4,29 (t, 3H, Me).
3.07	2	F	F	ⁱ Pr	Me		1,57 (s, 6H, Me), 1,65 (d, 6H, Me), 2,49 (s, 3H, Me), 3,15 (s, 2H, CH ₂), 4,92 (sept, 1H, CH).
3.08	2	F	F	Me	^c Pr		1,03 (m, 2H, CH ₂), 1,17 (m, 2H, CH ₂), 1,57 (s, 6H, Me), 2,05 (m, 1H, CH), 3,15 (s, 2H, CH ₂), 4,21 (s, 3H, Me).
3.10	1	F	F	Me	^c Pr		1,00-1,09 (m, 3H, CH ₂), 1,25 (m, 1H, CH ₂), 1,48 (s, 3H, Me), 1,49 (s, 3H, Me), 1,95 (m, 1H, CH), 2,64 (dd, 1H, CH ₂), 3,14 (d, 1H, CH ₂), 4,19 (t, 3H, Me).

Palabra clave:

- 5 Me = metilo; ⁱPr = iso-propilo; ^cPr = ciclopropilo; s = singlete; d = doblete; t = triplete; dd = doble doblete; m = multiplete.

Tabla 4: Compuestos de fórmula I.4



No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Punto de fusión [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
-----	---	----------------	----------------	----------------	----------------	-------------------------	--

4.01	2	F	F	Me	Me	73-75	1,57 (s, 6H, Me), 2,42 (s, 3H, Me), 3,24 (s, 2H, CH ₂), 3,93 (s, 3H, Me).
------	---	---	---	----	----	-------	---

Palabra clave:

Me = metilo; s = singlete.

Ejemplos biológicos5 Ejemplo B1: Acción herbicida

10 Las plantas de ensayo monocotiledóneas y dicotiledóneas se sembraron en suelo estándar esterilizado en bandejas de semillas cada una con 96 celdas. Después de un día (pre-emergencia) o después de 8 a 9 días del cultivo (post-emergencia) en condiciones controladas en una cámara climática (cultivo a 23/17 °C, día/noche; 13 horas de luz; 50-60% de humedad; después de la aplicación a 24/19°C, día/noche), las plantas se trataron con una solución de pulverización acuosa de 1000 mg/l del principio activo utilizado (incluido 10% de DMSO como disolvente). Las plantas se hicieron crecer en la cámara climática hasta que se evaluó el ensayo (10 = daño total a la planta, 0 = ningún daño a la planta) después de 9 o 13 días.

Tabla B1 a: Aplicación pre-emergencia

Compuesto	Proporción DIGSA	AGSTE	SETIT	POATR	AMARE	SETFA
1.01	1000	10	10	10	10	-
1.03	1000	10	10	9	10	8
1.05	1000	10	10	10	10	10
1.07	1000	10	10	9	10	9
1.08	1000	10	10	-	10	10
1.09	1000	10	10	10	10	10
1.10	1000	10	10	10	10	10
1.15	1000	10	10	-	10	10
1.16	1000	10	10	-	10	10
1.17	1000	9	10	-	10	10
1.18	1000	10	10	-	10	10
1.20	1000	10	10	-	10	10
1.22	1000	10	10	-	10	10
1.23	1000	10	10	-	10	10
1.25	1000	10	10	-	10	10
1.26	1000	10	10	-	10	10
1.27	1000	10	10	-	10	10
1.29	1000	9	10	-	6	8
1.31	1000	9	10	-	7	0
1.32	1000	10	10	-	10	10
1.34	1000	10	10	-	10	9
1.35	1000	9	10	-	10	10
1.36	1000	10	10	-	10	9
1.38	1000	9	10	-	10	10
1.40	1000	9	10	-	10	10
1.41	1000	10	10	-	10	10
1.43	1000	10	10	-	0	10

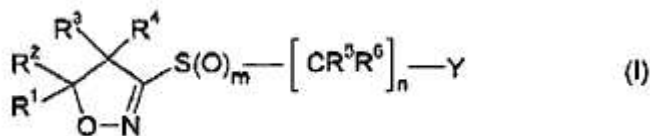
ES 2 363 254 T3

1.44	1000	10	10	-	0	10	9
1.46	1000	10	10	-	10	10	9
1.47	1000	9	10	-	10	10	9
1.48	1000	10	10	-	6	9	9
1.49	1000	10	10	-	10	9	9
2.01	1000	9	10	-	0	3	9
2.02	1000	9	9	-	9	3	8
2.03	1000	9	8	-	4	2	5
2.04	1000	2	6	-	0	0	6
3.02	1000	10	10	10	10	10	-
3.03	1000	9	10	-	10	10	8
3.04	1000	9	10	-	10	10	9
3.06	1000	9	10	-	10	10	9

DIGSA = *Digitaria sanguinalis*; AGRTE = *Agrostis tenius*; SETIT = *Setaria italica*; SETFA = *Setaria faberi*; POATR = *Poa trivialis*; AMARE = *Amaranthus retroflexus*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en la que

5 R^1 y R^2 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquil C_3-C_8 - alquilo C_1-C_3 , o

R^1 y R^2 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_7 ,

R^3 y R^4 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 - alquilo C_1-C_{10} o alcoxi C_1-C_6 - alquilo C_1-C_{10} , o

10 R^3 y R^4 juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C_3-C_7 , o

R^1 con R^3 o R^4 y juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_5-C_8 , o

R^2 con R^3 o R^4 y juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C_5-C_8 ;

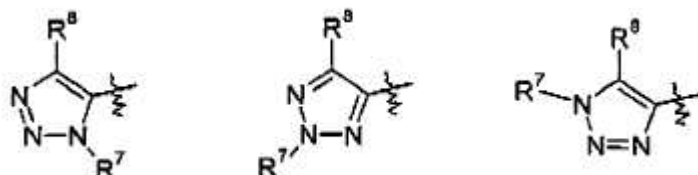
R^5 es halógeno;

R^6 es halógeno;

15 m es 0, 1 o 2;

n es 1, 2 o 3; y

Y es uno de los siguientes grupos



en los que

20 R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_1-C_{10} , formilo, haloalquilcarbonilo C_1-C_{10} , alcoxicarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , ciano, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonil C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alquilsulfonilo C_1-C_{10} , haloalquilsulfonilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} o halógeno; o

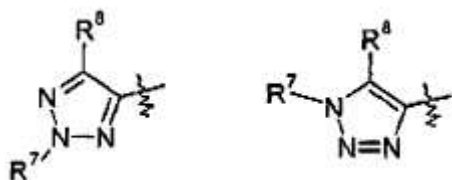
25 R^7 es $-CONR^{13}R^{14}$ o $-SO_2NR^{13}R^{14}$ en la que R^{13} y R^{14} son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , o R^{13} y R^{14} juntos forman un grupo alquilenilo C_3-C_8 que opcionalmente contiene un oxígeno, azufre, amino o grupo alquilamino C_1-C_6 ;

30 R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_1-C_{10} , formilo, haloalquilcarbonilo C_1-C_{10} , alcoxicarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , halógeno, ciano, alcoxi C_1-C_{10} o haloalcoxi C_1-C_{10} , o

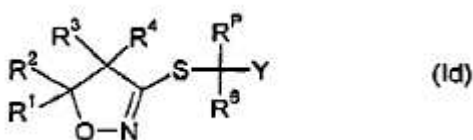
35 R^8 es $-CONR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$ o $-NR^{15}R^{16}$ en el que R^{15} y R^{16} son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , haloalquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , o R^{15} y R^{16} juntos forman un grupo alquilenilo C_3-C_8 que opcionalmente contiene un oxígeno, azufre, amino o grupo alquilamino C_1-C_6 ;

y a N-óxidos, sales e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula I.

2. Un compuesto en conformidad con la reivindicación 1 en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_1-C_{10} o haloalquilo C_1-C_{10} .
3. Un compuesto en conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en las que R^1 y R^2 son ambos metilo.
- 5 4. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} o haloalquilo C_1-C_{10} .
5. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.
6. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que R^5 es flúor.
- 10 7. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que R^6 es flúor.
8. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que m es 1 o 2.
9. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que m es 2.
10. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la que n es 1.
11. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que Y es uno de los siguientes grupos
- 15



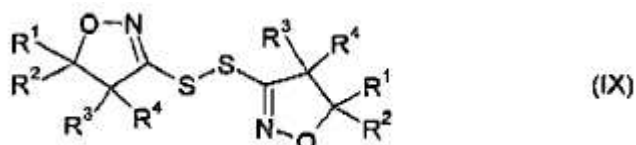
12. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la que R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquil C_3-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} -alquilo C_1-C_{10} o fenilo que está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} o halógeno.
- 20 13. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la que R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alilo, propargilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, metoximetilo, 2-metoxi-etilo o fenilo.
14. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la que R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_1-C_{10} , formilo, alcocarbonilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , halógeno, ciano, alcoxi C_1-C_{10} o haloalcoxi C_1-C_{10} .
- 25 15. Un compuesto en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la que R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, acetilo, formilo, metoxicarbonilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromodifluorometilo, 1-fluoro-etilo, ciclopropilo, flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.
- 30 16. Un proceso en el que se forma un compuesto de fórmula (Id)



mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIII en la que R^6 e Y son según lo que se define en la reivindicación 1, R^p es hidrógeno o halógeno y M^a se selecciona del grupo que comprende MgCl, MgBr, ZnBr y Li,

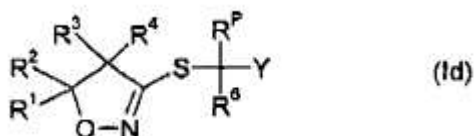


- 35 Con un compuesto de fórmula IX,



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son según lo que se define en la reivindicación 1, opcionalmente en presencia de un diluyente.

17. Un proceso en el que se forma un compuesto de fórmula (Id)

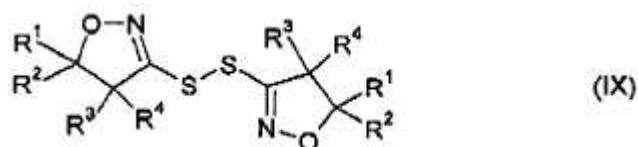


5

mediante la reacción de un compuesto de fórmula IIa en la que R^6 e Y son según lo que se define en la reivindicación 1, R^P es hidrógeno o halógeno y X^C es el grupo funcional que puede escindirse como un radical,



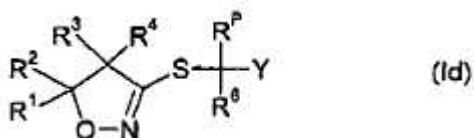
con un compuesto de fórmula IX,



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son según lo que se define en la reivindicación 1 con un iniciador radical o un precursor del mismo, opcionalmente en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un diluyente.

18. Un proceso en el que se forma un compuesto de fórmula (Id)

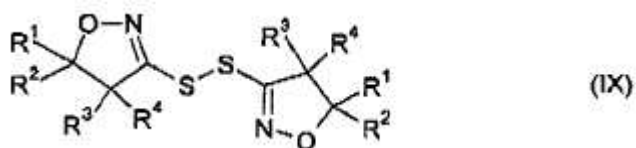


15

mediante la reacción un compuesto de fórmula II en la que R^6 e Y son según lo que se define en la reivindicación 1, R^P es hidrógeno o halógeno, y X^A es un grupo saliente seleccionado del grupo que comprende halógeno, un alquilsulfonato, un arilsulfonato, o un haloalquilsulfonato,



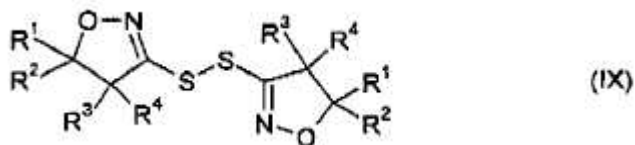
con un compuesto de fórmula IX



20

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son según lo que se define en la reivindicación 1 en presencia de un agente reductor, opcionalmente en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un diluyente.

19. Un compuesto de fórmula IX



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son según lo que se define en la reivindicación 1.

5 20. Una composición herbicida que comprende una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I según lo que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 además de los adyuvantes de formulación.

21. Un método para controlar plantas que comprende aplicar una cantidad herbicidamente efectiva de un compuesto de fórmula I según lo que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o de una composición que comprende dicho compuesto, a las plantas o al sitio de las mismas.

10 22. Una composición en conformidad con la reivindicación 20, que comprende otro herbicida además del compuesto de fórmula I.

23. Una composición en conformidad con la reivindicación 20, que comprende un fitoprotector además del compuesto de fórmula I.