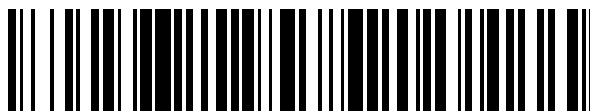


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 112**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/90** (2006.01)  
**A01P 13/00** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09722668 .2**  
96 Fecha de presentación: **16.03.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2265120**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2010**

54 Título: **Compuestos herbicidas**

30 Prioridad:  
**20.03.2008 GB 0805318**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.06.2012**

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

72 Inventor/es:  
**MITCHELL, Glynn;  
SALMON, Roger;  
BACON, David, Philip;  
ASPINALL, Ian, Henry;  
BRIGGS, Emma;  
AVERY, Alaric, James;  
MORRIS, James, Alan y  
RUSSELL, Claire, Janet**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 382 112 T3

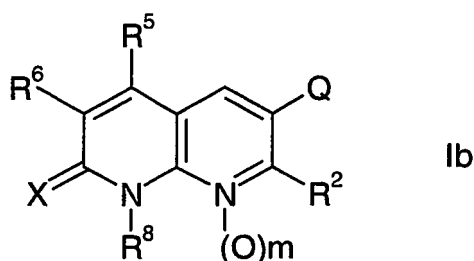
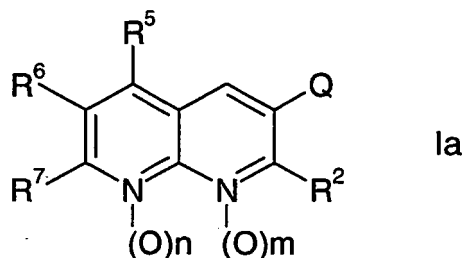
## DESCRIPCIÓN

## Compuestos herbicidas

La presente invención se refiere a nuevas [1,8]-naftiridinas herbicidas, a procesos para su preparación, a composiciones que comprenden los compuestos herbicidas y a su uso para el control de la maleza, en particular en cultivos de plantas útiles o para inhibir el crecimiento de plantas.

Los documentos DE 4 405 712 y EP0387568 desvelan naftiridinas en procedimientos de regulación del crecimiento de plantas.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto herbicida de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib)



o una sal agrícolamente aceptable de dicho compuesto

en la que:-

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; cicloalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-oxasustituido-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-oxasustituido-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-oxasustituido-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-oxasustituido-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcanosulfonyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y (alcanosulfonyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo y metilo;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonyl C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquencilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) -alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciclohaloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquencilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino en el que los sustituyentes se unen para formar un anillo de 4-6 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo) que contiene opcionalmente oxígeno (por ejemplo, morfolinilo) y/u opcionalmente sustituido con -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y/o halógeno especialmente flúor, dialquilaminosulfonyl C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminosulfonyl C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquencil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquencil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquencil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)<sub>p</sub>-R', alquencil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>-R', alquencil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(CO)N-R'R', arilo (por ejemplo, fenilo), feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonyl, ariloxi (por ejemplo, fenoxi) y heteroarilo o heteroariloxi de 5 ó 6 miembros, conteniendo el heteroarilo de uno a tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el componente arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, ciano y nitro;

X = 0 o S;

$n = 0$  ó  $1$ ;

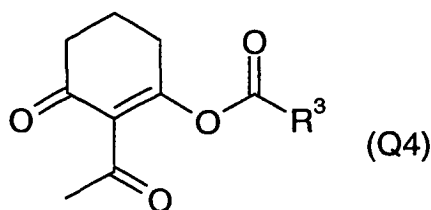
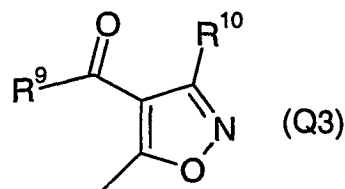
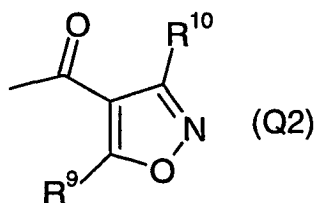
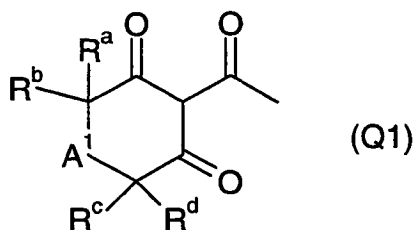
$m = 0$  ó  $1$  con la condición de que si  $m = 1$ , entonces  $n = 0$ , y si  $n = 1$ , entonces  $m = 0$ ;

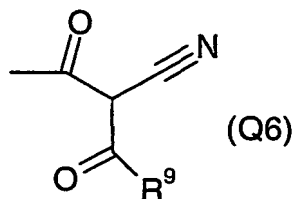
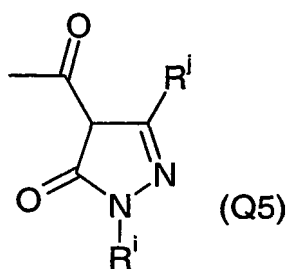
$p = 0, 1$  ó  $2$ ;

$R'$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_6$ .

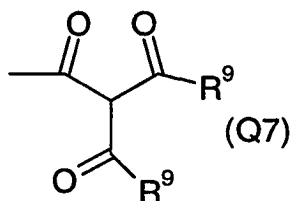
- 5  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilcarbonil  $C_1-C_6$ -  
alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilalquilenilo  $C_3-C_6$ , por ejemplo ciclohexilmetilenilo, alquinilalquilenilo  $C_3-C_6$ , por ejemplo  
propargilo, alquenilalquilenilo  $C_2-C_6$ , por ejemplo alilo, alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ , cianoalquilo  $C_1-C_6$ ,  
10 arilcarbonilalquilo  $C_1-C_3$  (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado  
entre el grupo que consiste en halo, alcoxi  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ ), arilalquilo  $C_1-C_6$  (en el que el  
arilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo,  
15 alcoxi  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ ), alcoxi  $C_1-C_6$ -alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ , arilo, heteroarilo de 5 ó 6  
miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros-alquilo  $C_1-C_3$  o heterociclil-alquilo  $C_1-C_3$ , conteniendo el heteroarilo o  
heterociclilo de uno a tres heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que  
consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el arilo, el componente heterociclilo o heteroarilo puede estar  
opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo  $C_1-C_3$ ,  
haloalquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ;

$Q$  se selecciona entre el grupo que consiste en:





y



en las que

- 5 A<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en O, C(O), S, SO, SO<sub>2</sub> y (CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>; q = 0, 1 ó 2;
- 10 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar mono, di o trisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo y heteroarilo, siendo posible a su vez para los grupos fenilo y heteroarilo estar mono, di o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico distintos de halógeno; o
- 15 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o heteroarilo, siendo posible a su vez para los grupos fenilo y heteroarilo estar mono, di o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico distintos de halógeno; o
- 20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> forman juntos un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y puede estar interrumpido con oxígeno, azufre, S(O), SO<sub>2</sub>, OC(O), NR<sup>g</sup> o con C(O); o
- R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> forman juntos una cadena de alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> que puede estar interrumpida con oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, OC(O), NR<sup>h</sup> o con C(O); siendo posible a su vez que la cadena de alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> esté sustituida con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> son, cada uno independientemente del otro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 25 R<sup>i</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>j</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En una realización preferida R<sup>j</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilo.
- R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con halógeno y/o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno y/o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

R<sup>9</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, CF<sub>3</sub> e i.-Pr.

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, I, Br, SR<sup>11</sup>, S(O)R<sup>11</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> y CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>. R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

5 Halógeno es, generalmente, flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo se aplica de manera correspondiente a halógeno en el contexto de otras definiciones, tales como haloalquilo o halofenilo.

Son grupos haloalquilo que tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo, heptafluoro-n-propilo y perfluoro-n-hexilo.

10 Radicales alqueno adecuados incluyen, por ejemplo CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Radicales haloalqueno adecuados incluyen grupos alqueno sustituidos una o más veces con halógeno, siendo el halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo y especialmente flúor o cloro, por ejemplo 2,2-difluoro-1-metilvinilo, 3-fluoropropenilo, 3-cloropropenilo, 3-bromopropenilo, 2,3,3-trifluoropropenilo, 2,3,3-tricloropropenilo y 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ilo. Radicales alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituidos una, dos veces o tres veces con halógeno preferidos son aquellos que tienen una longitud de cadena de 2 a 5 átomos de carbono. Radicales haloalquilalquino adecuados incluyen, por ejemplo, grupos alquilalquino sustituidos una o más veces con halógeno, siendo el halógeno, bromo o yodo y, especialmente, flúor o cloro, por ejemplo 3-fluoropropinilo, 5-cloropent-2-in-1-ilo, 5-bromopent-2-in-1-ilo, 3,3,3-trifluoropropinilo y 4,4,4-trifluoro-but-2-in-1-ilo. Los grupos alquilalquino sustituidos una o más veces con halógeno preferidos son aquellos que tienen una longitud de cadena de 3 a 5 átomos de carbono.

20 Preferentemente, los grupos alcoxi tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. El alcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi o un isómero pentiloxi o hexiloxi, preferentemente metoxi y etoxi. Alquilarbonilo es preferentemente acetilo o propionilo. Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo o terc-butoxycarbonilo, preferentemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o terc-butoxycarbonilo.

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

30 Los grupos alquiltio tienen preferentemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alquiltio es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio o terc-butiltio, preferentemente metiltio o etiltio. Alquilsulfino es, por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, isopropilsulfino, n-butilsulfino, isobutyl-sulfino, sec-butylsulfino o terc-butylsulfino, preferentemente metilsulfino o etilsulfino.

Alquilsulfonilo es, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutylsulfonilo, sec-butylsulfonilo o terc-butylsulfonilo, preferentemente metilsulfonilo o etilsulfonilo.

35 Alquilamino es, por ejemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino o un isómero butilamino. Dialquilamino es, por ejemplo, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, n-propilmetilamino, dibutilamino o diisopropilamino. Se da preferencia a grupos alquilamino que tengan una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono.

Cicloalquilamino o dicicloalquilamino es, por ejemplo, ciclohexilo o diciticlopropilamino.

40 Preferentemente, los grupos alcoxialquilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-propoxietilo, isopropoximetilo o isopropoxietilo.

Preferentemente, los grupos alquiltioalquilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Alquiltioalquilo es, por ejemplo, metiltiométilo, metiltioetilo, etiltiométilo, etiltioetilo, n-propiltiométilo, n-propiltioetilo, isopropiltiométilo, isopropiltioetilo, butiltiométilo, butiltioetilo o butiltiobutilo.

45 Preferentemente, los grupos cicloalquilo tienen de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo y pueden estar sustituidos con uno o más grupos metilo; éstos están preferentemente sin sustituir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El fenilo, incluyendo fenilo como parte de un sustituyente, tal como fenoxi, bencilo, benciloxi, benzofilo, feniltio, fenilalquilo, fenoxialquilo o tosilo, puede estar en una forma mono o polisustituida, pudiendo estar los sustituyentes en dicho caso, según se desee, en la posición o posiciones orto, meta y/o para.

50 El heterocíclico, por ejemplo, incluye morfolinilo, tetrahydrofurilo.

Heteroarilo, incluyendo heteroarilo como parte de un sustituyente, tal como heteroariloxi, se refiere a un heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre el

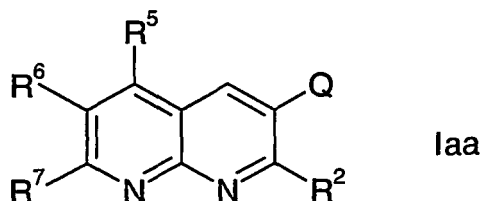
grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Debe entenderse que el componente heteroarilo puede estar opcionalmente, mono o polisustituido. Por tanto, el término heteroarilo incluye, por ejemplo, furanilo, tiofenoilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazolilo.

- 5 Los compuestos de Fórmula Ia o Ib pueden contener centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de un sólo enantiómero, pares de enantiómeros en cualquier proporción o, cuando se presenta más de un centro asimétrico, contener diaestereoisómeros en todas las proporciones posibles. Normalmente, uno de los enantiómeros tiene actividad biológica mejorada en comparación con las otras posibilidades.

De forma análoga, cuando existen alquenos disustituídos, éstos pueden estar presentes en forma E o Z, o como mezclas de ambas en cualquier proporción.

- 10 Los compuestos de la Fórmula Ia en los que  $R^7$  sea hidroxilo, pueden estar en equilibrio con una forma tautomérica alternativa, por ejemplo, en compuestos de la Fórmula 1b en los que  $R^8$  sea hidrógeno. De forma análoga, Q1, Q5, Q6 o Q7 puede estar en equilibrio con formas tautoméricas de hidroxilo alternativas. Debe apreciarse que todas las formas tautoméricas (un sólo tautómero o mezcla de las mismas), mezclas racémicas y enantiómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención.
- 15 El experto en la materia también apreciará que si n y/o m es 1 con respecto a la Fórmula Ia o Ib para formar el N-óxido, entonces el nitrógeno y el oxígeno se cargarán en consecuencia ( $N^+ O^-$ ).

En una realización preferida el compuesto herbicida es de la Fórmula Iaa.



- 20 En una realización más preferida de la presente invención, Q es Q1, en particular, en la que  $A^1$  es  $CR^eP^f$  y en la que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  son hidrógeno, y en la que  $q = 1$ .

En otra realización preferida, de la presente invención, Q es Q1, en la que  $A^1$  es  $CR^eR^f$  y en la que,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  y  $R^f$  son hidrógeno,  $R^a$  y  $R^c$  forman juntos una cadena de etileno, y en la que  $q = 1$

- 25 En otra realización preferida,  $R^2$  es (i) haloalquilo, en particular fluoroalquilo, y más preferentemente difluorometilo o trifluorometilo, o (ii) alcoxi  $C_{1-3}$ -haloalquilo  $C_{1-3}$ , en particular alcoxi  $C_{1-3}$ -fluoroalquilo  $C_{1-3}$ , más preferentemente metoxidifluorometilo o 2-metoxi-1,1,-difluoroetilo.

En otra realización preferida,  $R^5$  es hidrógeno.

En otra realización preferida,  $R^6$  es hidrógeno o flúor.

- 30 En otra realización preferida,  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alcoxi  $C_{2-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{1-6}$ , alquenilamino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilamino  $C_{2-3}$ , (alcoxi  $C_{1-6}$ -alquil  $C_{2-3}$ )-alquilamino  $C_{1-3}$ , cicloalquilamino  $C_{3-6}$ , ciclohaloalquilamino  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ -cicloalquilamino  $C_{3-6}$ , alquilamino  $C_{3-6}$  y un grupo dialquilamino, en el que los sustituyentes están unidos para formar un anillo de 4-6 miembros, conteniendo opcionalmente oxígeno, u opcionalmente sustituido con alcoxi  $C_{1-3}$  o halógeno, especialmente flúor. En una realización aún más preferida,  $R^7$  se selecciona entre el
- 35 grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroclorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxietoxi, etoxietoximetilo, metoxietoxi, metoxietoximetilo, (2-metoxietil)amino y (2-metoxietil) metilamino.

- 40 En otra realización preferida,  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ -alquilenil  $C_{1-3}$  y haloalquilo  $C_{1-6}$ .

- 45 La presente invención también incluye sales agrícolamente aceptables que los compuestos de Fórmula I puedan formar con aminas (por ejemplo amoniaco, dimetilamina y trietilamina), bases de metales alcalinos y metales alcalinotérreos o bases de amonio cuaternario. Entre los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, óxidos, alcóxidos y carbonatos de hidrógeno, y carbonatos usados como formadores de sal, se prestará atención especial a los hidróxidos, alcóxidos, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente a los de sodio, magnesio y calcio. También puede usarse la sal trimetilsulfonio correspondiente.

Los compuestos de Fórmula (1a) o (1b) de acuerdo con la invención pueden usarse como herbicidas por sí mismos, pero generalmente se formulan en composiciones herbicidas usando adyuvantes de formulación, tales como vehículos, disolventes y agentes tensioactivos (SFA). Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente una composición herbicida que comprende un compuesto herbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un adyuvante de formulación aceptable desde el punto de vista agrícola. La composición puede estar en forma de concentrado que se diluyen antes de su uso, aunque también pueden prepararse composiciones listas para usar. La dilución final normalmente se realiza con agua, pero en lugar de agua o además de agua, puede realizarse, por ejemplo, con fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceites o disolventes.

Para evitar dudas, referencias a los compuestos de Fórmula I indicadas a continuación incluyen referencias a los compuestos de cualquier Fórmula (1a) y (1b).

Las composiciones herbicidas generalmente comprenden del 0,1 al 99 % en peso, especialmente del 0,1 al 95 % en peso, de los compuestos de Fórmula I y del 1 al 99,9 % en peso de una formulación adyuvante que preferentemente incluye del 0 al 25 % en peso de una sustancia tensioactiva.

Las composiciones pueden seleccionarse de diversos tipos de formulación, muchos de los cuales se conocen del Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5ª Edición, 1999. Estas incluyen formulaciones de polvos espolvoreables (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GS), gránulos dispersables en agua (GD), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), líquidos concentrados solubles (LS), líquidos miscibles en aceite (LA), líquidos de ultra bajo volumen (LU), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EA) como de agua en aceite (EAC)), micro-emulsiones (ME), concentrados en suspensión (CS), aerosoles, suspensiones en cápsulas (SC) y para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado en cualquier caso dependerá del propósito particular contemplado y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de Fórmula (I).

Los polvos espolvoreables (PE) pueden prepararse mezclando un compuesto de Fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofillita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, creta, tierra de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y de magnesio, azufre, caliza, féculas, talco y otros vehículos orgánicos e inorgánicos) y moler mecánicamente la mezcla hasta obtener un polvo fino.

Los polvos solubles (PS) pueden prepararse mezclando un compuesto de Fórmula (I) con una o más sales inorgánicas soluble en agua (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. La mezcla después se muele hasta obtener un polvo fino. Composiciones similares también pueden granularse para formar gránulos solubles en agua (GS).

Los polvos humectables (PH) pueden prepararse mezclando un compuesto de Fórmula (I) con uno o más diluyentes o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. La mezcla después se muele hasta obtener un polvo fino. Composiciones similares también pueden granularse para formar gránulos dispersables en agua (GD).

Los gránulos (GR) pueden formarse granulando una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en polvo, o a partir de gránulos vacíos previamente formados absorbiendo un compuesto de Fórmula (I) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de batán, kieselguhr, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de Fórmula (I) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y secando si fuera necesario. Los agentes que normalmente se usan como ayudantes en la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, acetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). En los gránulos también pueden incluirse uno o más aditivos distintos (por ejemplo un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (CD) pueden prepararse disolviendo un compuesto de Fórmula (I) en agua o en un disolvente orgánico, tal como acetona, alcohol o glicil éter. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o impedir la cristalización en un tanque pulverizador).

Los concentrados emulsionables (CE) o emulsiones de aceite en agua (EA) pueden prepararse disolviendo un compuesto de Fórmula (I) en un disolvente orgánico (que opcionalmente contiene uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Disolventes orgánicos adecuados para su uso en CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ilustrados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tal como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tal como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tal como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetil amidas de ácidos grasos (tal como

dimetilamina de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) e hidrocarburos clorados. Un producto CE puede emulsionarse espontáneamente añadiendo agua, para producir una emulsión con suficiente estabilidad para permitir la aplicación pulverizadora mediante un equipo apropiado.

5 La preparación de una EA implica obtener un compuesto de Fórmula (I) bien como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, puede fundirse a una temperatura razonable, normalmente por debajo de 70 °C) o en solución (disolviéndole en un disolvente apropiado) y después emulsionando el líquido o la solución resultante en agua que contenga uno o más SFA, a alta cizalla, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para su uso en EA incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobenzenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbenzenos o alquilnaftarenos) y otros disolventes orgánicos apropiados que poseen una baja solubilidad en agua.

10 Las microemulsiones (ME) pueden prepararse mezclando agua con una combinación de uno o más disolventes con uno o más SFA, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de Fórmula (I) está inicialmente presente en agua o en la combinación de disolvente/SFA. Los disolventes adecuados para su uso en ME incluyen los descritos anteriormente en el presente documento para su uso en CE o en los EA. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (cuyo sistema presente puede determinarse por mediciones de conductividad) y pueden ser adecuados para mezclar pesticidas solubles en agua o solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, bien permaneciendo como una microemulsión o formando una emulsión de aceite en agua convencional

15 Los concentrados en suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de Fórmula (I). Los CS pueden prepararse moliendo, con un molino de bolas o de perlas, el compuesto sólido de Fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. En la composición pueden incluirse uno o más agentes humectantes y también puede incluirse un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual se sedimentan las partículas. Como alternativa, para producir el producto final deseado, un compuesto de Fórmula (I) puede molerse en seco y añadir agua que contenga los agentes descritos anteriormente en el presente documento.

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un propulsor adecuado (por ejemplo n-butano). Un compuesto de Fórmula (I) también puede disolverse o dispersarse en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible en agua, tal como n-propanol) para proporcionar composiciones para su uso en bombas pulverizadoras, no presurizadas, accionadas manualmente.

30 Las suspensiones en cápsulas (SC) pueden prepararse de una manera similar a la preparación de las formulaciones de EA pero con un estado de polimerización adicional de manera que se obtenga una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en la que cada gotita de aceite se encapsula mediante una carcasa polimérica y contiene un compuesto de Fórmula (I) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente para ello. La carcasa polimérica puede producirse mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden permitir la liberación controlada del compuesto de Fórmula (I) y pueden usarse para el tratamiento de semillas. Un compuesto de Fórmula (I) también puede formularse en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta, controlada del compuesto.

40 Para mejorar el rendimiento biológico de la composición, esta puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución sobre las superficies; la resistencia a la lluvia sobre las superficies tratadas; o la captación o movilidad de un compuesto de Fórmula (I). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos (SFA), aditivos pulverizadores basados en aceites, por ejemplo, determinados aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de semilla de soja y de colza), y combinaciones de estos con otros adyuvantes bio-mejoradores (principios que pueden ayudar a, o modificar, la acción de un compuesto de Fórmula (I)).

45 Los agentes humectantes, agentes de dispersión y agentes emulsionantes pueden ser SFA de tipo catiónico, aniónico, anfotérico o no-iónico.

SFA adecuados de tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetil amonio), imidazolinonas y sales amina.

50 SFA aniónicos adecuados incluyen sales metálicas alcalinas de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo lauril sulfato sódico), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecilsulfonato sódico, dodecilsulfonato cálcico, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de sulfonatos de di-isopropil y tri-isopropil-naftaleno sódico), sulfatos de éter, sulfatos de alcohol éter (por ejemplo lauril-3-sulfato de sodio), carboxilatos de éter (por ejemplo lauril-3-carboxilato sódico), ésteres fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por ejemplo, la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinatos, parafina o sulfonatos de olefina, tauratos y lignosulfonatos.

SFA adecuados de tipo anfotérico incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.



- SFA adecuados de tipo no-iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileno, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (tal como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con
- 5 óxido de etileno; polímeros de bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos); óxidos de amina (por ejemplo óxido de lauril dimetil amina) y lecitinas.
- Agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas expansivas (tales como bentonita o atapulguita).
- 10 La composición de la presente invención puede comprender además, al menos un pesticida adicional. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros herbicidas o reguladores del crecimiento vegetal. En una realización preferida, el pesticida adicional es un herbicida y/o protector selectivo herbicida. Son ejemplos de dichas mezclas (en las que "I" representa un compuesto de Fórmula I). I + acetoclor, I + acifluorfen, I + acifluorfen-sodio, I + aclonifen, I + acroleína, I + alaclor, I + aloxidim, I + ametrin, I + amicarbazona, I +
- 15 amidosulfuron, I + aminopirialid, I + amitrol, I + anilofos, I + asulam, I + atrazina, I + azafenidin, I + azimsulfuron, I + BCPC, I + beflubutamid, I + benazolin, I + bencarbazona, I + benfluralina, I + benfuresato, I + bensulfuron, I + bensulfuron-metilo, I + bensulide, I + bentazona, I + benzofenap, I + bifenox, I + bifenox, I + bilanafos, I + bispiribac, I + bispiribac-sodio, I + borax, I + bromacilo, I + bromobutide, I + bromoxinilo, I + butaclor, I + butamifos, I + butralin, I + butroxidim, I + butilato, I + ácido cacodílico, I + clorato cálcico, I + cafenstrol, I + carbetamida,
- 20 I + carfentrazona, I + carfentrazona-etilo, I + clorfloreol, I + clorfloreol-metilo, I + cloridazon, I + clorimuron, I + clorimuron-etilo, I + ácido cloroacético, I + clorotoluron, I + clorprofam, I + clorsulfuron, I + clortal, I + clortalidimetilo, I + cinidonetilo, I + cinmetilin, I + cinosulfuron, I + cisaniluro, I + cletodim, I + clodinafop, I + clodinafop-propargilo, I + clomazona, I + clomeprop, I + clopiralid, I + cloransulam, I + cloransulam-metilo, I + cianazina, I + cicloato, I + cicloalsulfuron, I + cicloalidim, I + cihalofop, I + cihalofop-butilo" I + 2,4-D, I + daimuron, I + dalapon, I + dazomet, I +
- 25 2,4-DB, I + I + desmedifam, I + dicamba, I + dichlobenilo, I + diclorprop, I + diclorprop-P, I + diclofop, I + diclofop-metilo, I + diclosulam, I + difenzocuat, I + metilsulfato de difenzocuat, I + diflufenican, I + diflufenzopir, I + dimefuron, I + dimepiperato, I + dimetaclor, I + dimetametrina, I + dimetenamid, I + dimetenamid- P, I + dimetipin, I + ácido dimetilarsinico, I + dinitramina, I + dinoterb, I + difenamid, I + dipropetrin, I + diquat, I + diquat dibromuro, I + ditiopir, I + diuron, I + endotal, I + EPTC, I + esprocarb, I + etalfurialin, I + etametsulfuron, I + etametsulfuron-metilo, I + etefon, I +
- 30 etofumesato, I + etoxifen, I + etoxisulfuron, I + etobenzanid, I + fenoxaprop-P, I + fenoxaprop-P-etilo, I + fentrazamida, I + sulfato ferroso, I + flamprop-M, I + flazasulfuron, I + florasulam, I + fluazifop, I + fluazifop-butilo, I + fluazifop-P, I + fluazifop-P-butilo, I + fluazolato, I + flucarbazona, I + flucarbazona- sodio, I + flucetosulfuron, I + flucloralin, I + flufenacet, I + flufenpir, I + flufenpiretilo, I + flumetralin, I + flumetsulam, I + flumiclorac, I + flumiclorac-pentilo, I + flumioxazin, I + flumipropin, I + fluometuron, I + fluoroglicofen, I + fluoroglicofen- etilo, I + fluoxaprop, I + flupoxam, I +
- 35 flupropacilo, I + flupropanato, I + flupirsulfuron, I + flupirsulfuron-metil-sodio, I + flurenol, I + fluridona, I + fluorecloridona, I + fluroxipir, I + flurtamona, I + flutiacet, I + flutiacet-metilo, I + fomesafen, I + foramsulfuron, I + fosamina, I + glufosinato, I + glufosinato-amonio, I + glifosato, I + halosulfuron, I + halosulfuron- metilo, I + haloxifop, I + haloxifop-P, I + hexazona, I + imazametabenz, I + imazametabenz-metilo, I + imazamox, I + imazapic, I + imazapir, I + imazaquin, I + imazetapir, I + imazosulfuron, I + indanofan, I + yodometano, I + yodosulfuron, I + yodosulfuron-metil-sodio, I +
- 40 ioxinilo, I + isoproturon, I + isouron, I + isoxaben, I + isoxaclortol, I + isoxaflutol, I + isoxapirifop, I + carbutilato, I + lactofen, I + lenacilo, I + linuron, I + mecoprop, I + mecoprop-P, I + mefenacet, I + mefluidiuro, I + mesosulfuron, I + mesosulfuronmetilo, I + mesotriona, I + metam, I + metamifop, I + metamitron, I + metazaclor, I + metabenzotiazuron, I + metazol, I + ácido metilarsonico, I + metildimron, I + isotiocianato de metilo, I + metolaclor, I + S-metolaclor, I + metosulam, I + metoxuron, I + metribuzin, I + metsulfuron, I + metsulfuron-metilo, I + molinato, I + monolinuron, I +
- 45 naproaniluro, I + napropamida, I + naptalam, I + neburon, I + nicosulfuron, I + n-metil glifosato, I + ácido nonanoico, I + norflurazon, I + ácido oleico (ácidos grasos), I + orbencarb, I + ortosulfuron, I + orizalin, I + oxadiargilo, I + oxadiazon, I + oxasulfuron, I + oxaziclomefona, I + oxifluorfen, I + paracuat, I + paracuatdicloruro, I + pebulato, I + pendimetalin, I + penoxsulam, I + pentaclorofenol, I + pentanoclor, I + pentoxazona, I + petoxamid, I + fenmedifam, I + picloram, I + picolinafen, I + pinoxaden, I + piperofos, I + pretilaclor, I + primisulfuron, I + primisulfuron-metilo, I +
- 50 prodiamina, I + profoxidim, I + prohexadiona-calcio, I + prometon, I + prometrin, I + propaclor, I + propanilo, I + propaquizafop, I + propazina, I + profam, I + propisoclor, I + propoxicarbazona, I + propoxicarbazona-sodio, I + propizamida, I + prosulfocarb, I + prosulfuron, I + piraclonilo, I + pirafufen, I + pirafufen-etilo, I + pirasulfotol, I + pirazolinato, I + pirazosulfuron, I + pirazosulfuron-etilo, I + pirazoxifen, I + piribenzoxim, I + piributicarb, I + piridafol, I + piridato, I + pirifitalid, I + piriminobac, I + piriminobac- metilo, I + pirimisulfan, I + piritiobac, I + piritiobac-sodio, I +
- 55 piroxasulfona, I + piroxsulam, I + quinclorac, I + quinmerac, I + quinoclamina, I + quizalofop, I + quizalofop-P, I + rimsulfuron, I + setoxidim, I + siduron, I + simazina, I + simetrina, I + clorato sódico, I + sulcotriona, I + sulfentrazona, I + sulfometuron, I + sulfometuron-metilo, I + sulfosato, I + sulfosulfuron, I + ácido sulfúrico, I + tebuthiuron, I + tefuriltriona, I + tembotriona, I + tepraloxidim, I + terbacilo, I + terbumeton, I + tercbutilazina, I + terbutrin, I + tenilclor, I + tiazopir, I + tifensulfuron, I + tiencarbazona, I + tifensulfuronmetilo, I + tiobencarb, I + topramezona, I + tralcoxidim, I +
- 60 tri-alato, I + triasulfuron, I + triaziflam, I + tribenuron, I + tribenuron-metilo, I + triclorpir, I + trietazina, I + trifloxisulfuron, I + trifloxisulfuron-sodio, I + trifluralin, I + triflusulfuron, I + triflusulfuron-metilo, I + trihidroxitriazina, I + trinexapacetilo, I + tritosulfuron, I + éster etílico del 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 (NR CAS 353292-31-6), I + 4-hidroxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-bi-

ciclo[3,2,1]oct-3-en-2-ona (NR CAS 352010-68-5) y I + 4-hidroxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3,2,1]oct-3-en-2-ona. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con compuestos herbicidas desvelados en los documentos en WO 06/024820 y/o WO 07/096576.

- 5 Los compañeros de mezcla del compuesto de Fórmula I también pueden estar en forma de ésteres o sales, como se menciona, por ejemplo, en The Pesticide Manual, decimocuarta edición, British Crop Protection Council, 2006.

El compuesto de Fórmula I también puede usarse mezclado con otros productos agroquímicos, tales como, fungicidas, nematocidas o insecticidas, ejemplos de los cuales se proporcionan en The Pesticide Manual.

- 10 La proporción de mezcla del compuesto de Fórmula I con respecto al compañero de mezcla es preferentemente de 1:100 a 1000:1.

Las mezclas pueden usarse ventajosamente en las formulaciones anteriormente mencionadas (en cuyo caso "principio activo" se refiere a la mezcla respectiva del compuesto de Fórmula I con el compañero de mezcla).

- 15 Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con uno o más protectores selectivos. Del mismo modo, las mezclas de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la invención con uno o más herbicidas adicionales también pueden usarse en combinación con uno o más protectores selectivos. Los protectores selectivos pueden ser AD 67 (MON 4660), benoxacor, clonquinocet-mexilo, cipro-sulfamida (CAS RN 221667-31-8), diclormid, fenclorazol-etilo, fenclorim, fluxofenim, furilazol y el isómero R correspondiente, isoxidafen-etilo, mepfenpir-dietilo, oxabetrinil y N-isopropil-4-(2-metoxi-benzoil-sulfamiloil)-benzamida (CAS RN 221668-34-4). Son particularmente preferidas las mezclas de un compuesto de Fórmula I con cipro-sulfamida, isoxadifen-etilo y/o cloquintocet-mexilo.
- 20

- Los protectores selectivos del compuesto de Fórmula I también pueden estar en forma de ésteres o sales, como se menciona, por ejemplo, en The Pesticide Manual, 14ª edición (BCPC), 2006. La referencia a cloquintocet-mexilo también se aplica a una sal de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, amonio, amonio cuaternario, sulfonio o fosfonio del mismo, como desvela el documento WO 02/34048, y la referencia a fenclorazol-etilo también se aplica a fenclorazol, etc.
- 25

Preferentemente la proporción de mezcla del compuesto de Fórmula I con respecto al protector selectivo es de 100:1 a 1:10, especialmente de 20:1 a 1:1.

Ventajosamente, las mezclas pueden usarse en las formulaciones anteriormente mencionadas (en cuyo caso "principio activo" se refiere a la mezcla respectiva del compuesto de Fórmula I con el protector selectivo).

- 30 La presente invención también proporciona adicionalmente un procedimiento de control selectivo de malas hierbas en un lugar que contiene plantas de cultivo y malas hierbas, en el que el procedimiento comprende la aplicación, en el lugar donde se encuentra la mala hierba, de una cantidad controlada una composición de acuerdo con la presente invención. "Control" se refiere a destruir, reducir o retrasar el crecimiento o prevenir o reducir la germinación. Generalmente, las plantas que deben controlarse son plantas no deseadas (malas hierbas). "Lugar" significa el área donde crecen o crecerán las plantas.
- 35

- Las tasas de aplicación de los compuestos de Fórmula I pueden variar dentro de amplios límites y dependen de la naturaleza del suelo, del método de aplicación (pre- o post-emergencia; del abono de la semilla; de la aplicación al surco de la semilla; aplicación sin labranza, etc.), de la planta de cultivo, de la mala hierba (o malas hierbas) a controlar, de las condiciones climáticas reinantes y de otros factores regulados por el procedimiento de aplicación, del tiempo de aplicación y del cultivo diana. Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención se aplican generalmente a una tasa de 10 a 2000 g/ha, especialmente de 50 a 1000 g/ha.
- 40

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

- 45 Las plantas útiles en las que puede usarse la composición de acuerdo con la invención incluyen plantas de cultivo tales como cereales, por ejemplo cebada y trigo, algodón, colza de semillas oleaginosas, girasol, maíz, arroz, semillas de soja, remolacha azucarera, caña de azúcar y césped. Particularmente se prefiere maíz.

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

- 50 Se entiende que, los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o a clases de herbicidas (por ejemplo inhibidores de ALS-, GS-, EPSPS-, PPO-, ACCasa- y HPPD) por procedimientos de cultivo convencionales o por modificación por ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, mediante procedimientos de cultivo convencionales es la colza de verano (canola) de Clearfield®. Ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas mediante procedimientos de

modificación por ingeniería genética incluyen, por ejemplo, variedades del maíz resistentes a glifosato y a glufosinato disponibles en el mercado con los nombres registrados RoundupReady® y L1bertyLink®.

En una realización preferida la planta de cultivo se ha vuelto tolerante a inhibidores de HPPD mediante modificación por ingeniería genética. Se conocen procedimientos para hacer que las plantas de cultivo se vuelvan tolerantes a inhibidores de HPPD, por ejemplo, del documento WO 0246387. Por tanto en una realización incluso más preferida la planta de cultivo es transgénica con respecto a un polinucleótido que comprende una secuencia de ADN que codifica una enzima HPPD, resistente a inhibidores de HPPD, derivada de una bacteria, más particularmente de *Pseudomonas fluorescens* o *Shewanella colwelliana*, o de una planta, más particularmente, derivada de una planta monocotiledónea o, incluso más particularmente aún, de cebada, maíz, trigo, arroz, o de especies de *Brachiaria*, *Chenchrus*, *Lolium*, *Festuca*, *Setaria*, *Eleusine*, *Sorghum* o *Avena*.

Se entiende también que, los cultivos son aquellos que se han vuelto resistentes a insectos dañinos mediante procedimientos de modificación por ingeniería genética, por ejemplo maíz Bt (resistente al barrenador europeo del maíz), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también patatas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Son ejemplos de maíz Bt los híbridos del maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que forman, de manera natural, las bacterias *Bacillus thuringiensis* que habitan en el suelo. 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, se describen ejemplos de toxinas o de plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas. Son ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican resistencia a insecticidas y que expresan una o más toxinas, KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patata), NatureGard® y Protexcta®. Las plantas de cultivo, o sus semillas, pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a insectos que se alimentan de ellas (sucesos transgénicos "superpuestos"). Por ejemplo, la semilla puede poseer la capacidad de expresar una proteína insecticida Cry3, mientras que es, al mismo tiempo, tolerante a glifosato.

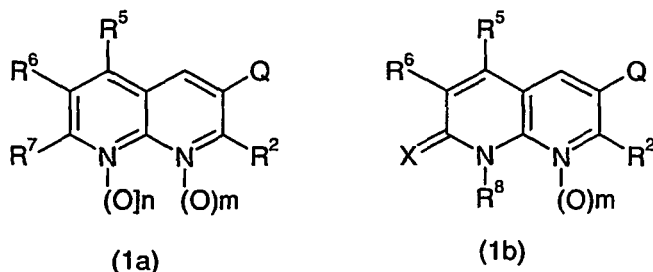
Se entiende también que, los cultivos son aquellos que se obtienen por procedimientos de cultivo convencionales o mediante modificación por ingeniería genética y contienen los rasgos denominados productivos (es decir, mejor estabilidad durante el almacenamiento, mayor valor nutricional y mejora del sabor).

Otras plantas útiles incluyen hierba para césped por ejemplo campos de golf, prados, parques y bordes de caminos, o se cultivan comercialmente para césped, y plantas ornamentales tales como flores o arbustos.

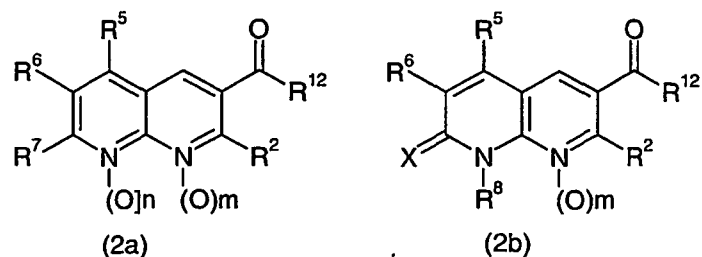
Las composiciones pueden usarse para controlar plantas no deseadas (denominadas en su conjunto "malas hierbas"). Las malas hierbas que deben controlarse pueden ser especies de monocotiledóneas, por ejemplo *Agrostis*, *Alopecurus*, *Avena*, *Bromus*, *Cyperus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Lolium*, *Monochoia*, *Rottboellia*, *Sagittaria*, *Scirpus*, *Setaria*, *Sida* y *Sorghum*, y especies de dicotiledóneas, por ejemplo *Abutilon*, *Amaranthus*, *Chenopodium*, *Chrysanthemum*, *Galium*, *Ipomoea*, *Nasturtium*, *Sinapis*, *Solanum*, *Stellaria*, *Veronica*, *Viola* y *Xanthium*. Las malas hierbas también pueden incluir plantas que pueden considerarse plantas de cultivo pero que crecen fuera de un área de cultivo ('escapadas'), o que crecen a partir de una semilla sobrante procedente de una plantación previa de un cultivo diferente ('voluntarias'). Tales plantas voluntarias o escapadas pueden ser tolerantes a algunos otros herbicidas.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los siguientes procedimientos.

La preparación de compuestos de Fórmula I(a) o I(b)



en las que Q se selecciona entre Q1 y Q5 se realiza de manera análoga a procedimientos conocidos (por ejemplo, los que se describen en los documentos WO 97/46530, EP 0353187 y US 6.498.125), y comprende hacer reaccionar un compuesto la Fórmula 2a o 2b

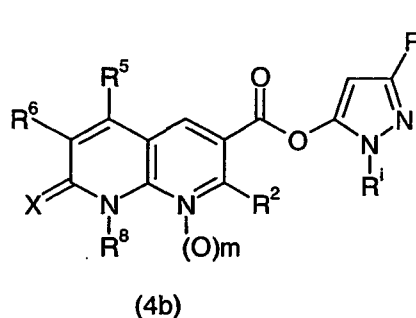
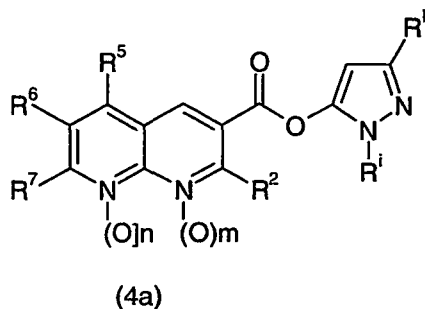
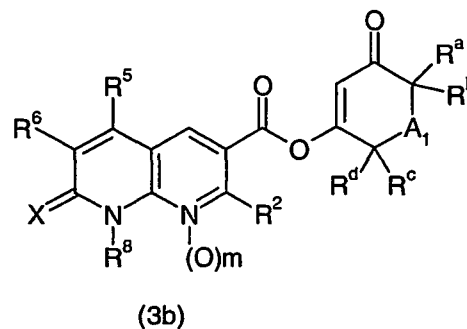
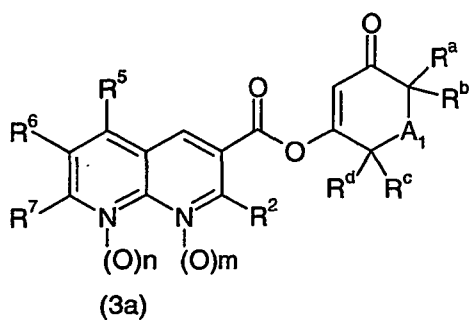


5 en las que la Fórmula 2a y Fórmula 2b conservan las definiciones de  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $X$ ,  $n$  y  $m$  de las Fórmulas 1a y 1b y  $R^{12}$  es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, tal como cloro, o un grupo alcoxi o ariloxi, tal como 4-nitrofenoxi, en un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una base, tal como trietilamina, con compuestos



en las que

$A^1$  y  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  y  $R^i$  son como se han definido anteriormente; para dar compuestos las Fórmulas 3a, 3b, 4a, 4b



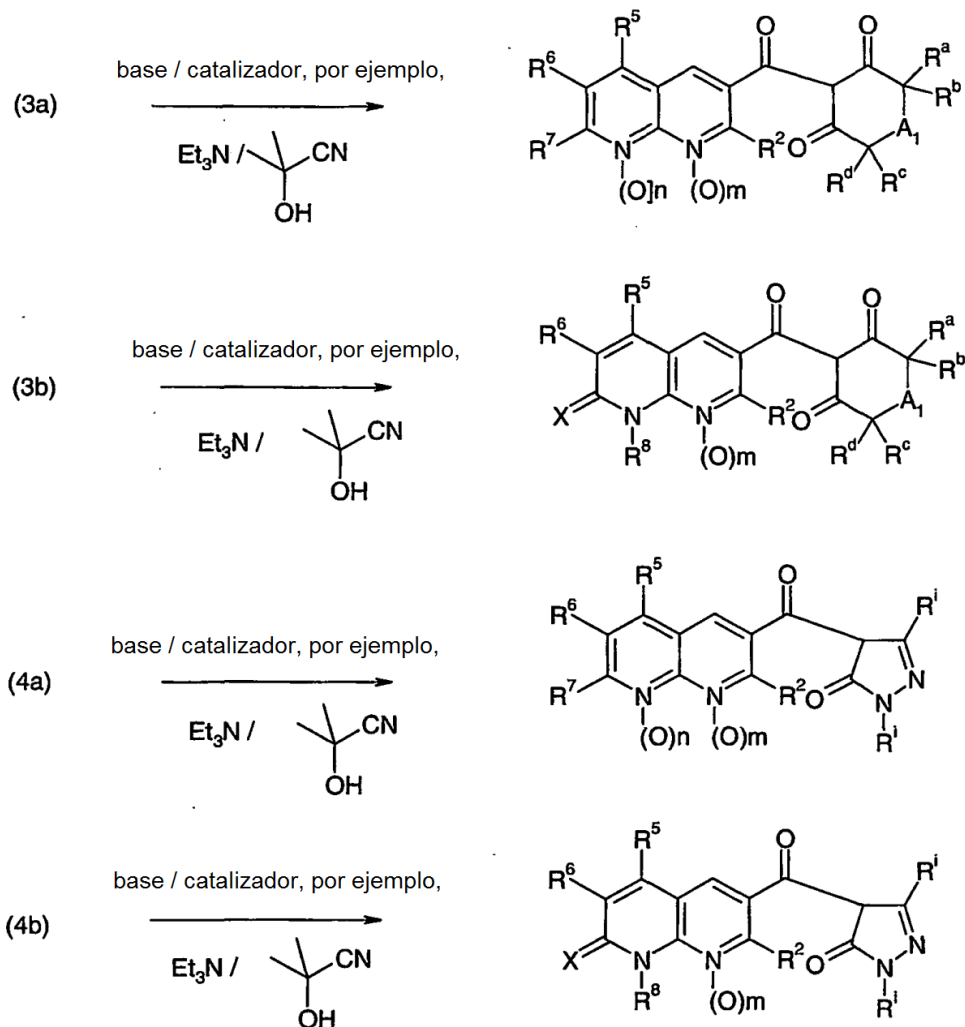
10

, en las que las Fórmulas 3a, 3b, 4a, 4b conservan las definiciones de las Fórmulas 2a y 2b.

15 Como alternativa, los ésteres 3a, 3b, 4a, 4b pueden producirse a través de compuestos de Fórmula 2a, 2b, en las que  $R^{12}$  es un grupo saliente producido haciendo reaccionar un ácido carboxílico de Fórmula 2a, 2b, en las que  $R^{12}$  es hidroxilo, con un reactivo de activación, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Los Ésteres 3a, 3b, 4a, 4b pueden reordenarse usando catalizadores, tales como 4-dimetilaminopiridina o cianhidrina acetona, o una sal de cianuro metálico, tal como cianuro sódico, en presencia de una base adecuada, tal

como trietilamina, para dar los compuestos de Fórmula 1a o 1b. Es ventajoso tener un agente de deshidratación, tal como tamices moleculares, presente en el medio de reacción para asegurar que se previene que algo de agua presente inicialmente en el disolvente o asociada con otros componentes de la mezcla de reacción, provoque hidrólisis de intermedios indeseada.

### Esquema 1

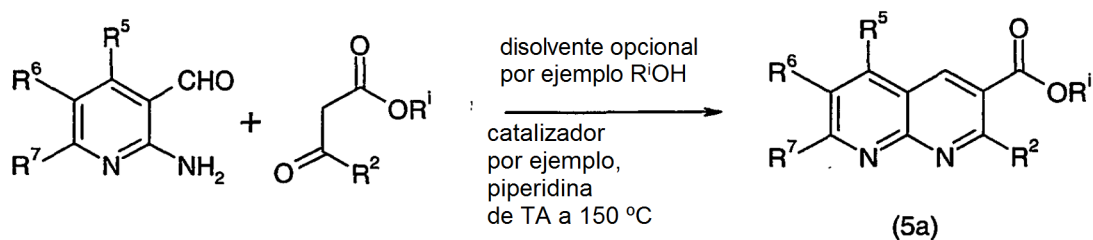


5

Pueden prepararse derivados de ácido [1,8]naftiridin-3-carboxílico de Fórmula 2a o 2b a partir de ácidos carboxílicos, por ejemplo, por reacción con un reactivo de halogenación adecuado, tal como cloruro de oxalilo, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, para generar los cloruros de ácido carboxílico correspondientes. Estos derivados pueden hacerse reaccionar a su vez con, por ejemplo, 4-nitrofenol y una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, para generar los ésteres de 4-nitrofenilo correspondientes.

A modo de ilustración, como se muestra en el Esquema 2, pueden obtenerse ésteres de ácido [1,8]naftiridin-3-carboxílico de Fórmula 5a a partir de 2-amino-3-formilpiridinas, de manera análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía [J. Org. Chem. 1990, 55, 4744-4750; Indian Journal of Chemistry, Section B; Organic Chemistry including Medicinal Chemistry (2006), 45B (4), 1051-1053; Indian Journal of Chemistry, Section B; Organic Chemistry including Medicinal Chemistry (2004), 43B(4), 897-900; J. Org. Chem. (1993), 58(24), 6625-6628; J. Chem. Soc., Org. (1966), (3), 315-321].

15

**Esquema 2**

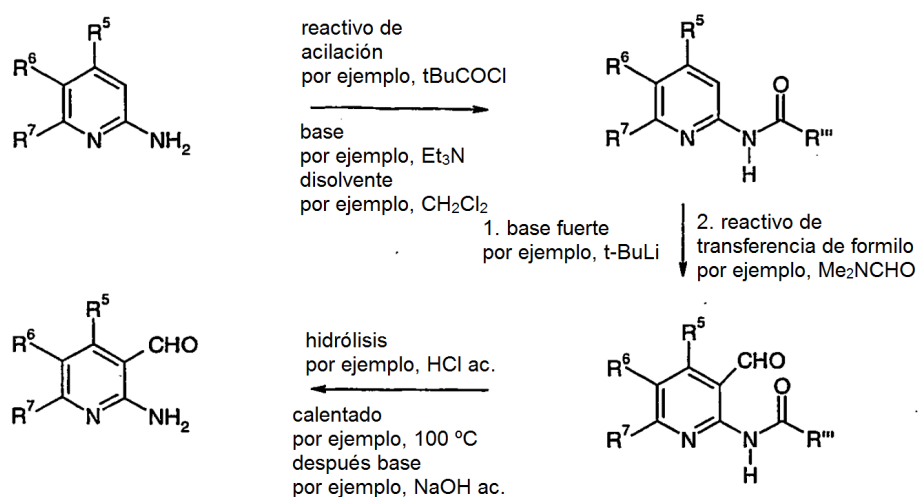
Los p-cetoésteres necesarios están disponibles en el mercado o pueden prepararse de una manera análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía.

5 Las 2-amino-3-formil piridinas necesarias están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos descritos en la bibliografía [por ejemplo J. Org. Chem. 1983, 48 3401-3408 y J. Org. Chem. 1990, 55, 4744-4750] o por procedimientos análogos.

A modo de ilustración, como se muestra en el Esquema 3, pueden *N*-acilarse 2-aminopiridinas opcionalmente sustituidas, por ejemplo con un reactivo adecuado, tal como cloruro de acetilo o cloruro de pivaloilo, y una base adecuada, tal como trietilamina, opcionalmente con un catalizador de acilación, tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, para dar las *N*-(piridin-2-il)amidas correspondientes. De manera análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía, estas amidas pueden a su vez hacerse reaccionar con una base fuerte, tal como *t*-butillitio y después un agente de transferencia de formilo, tal como *N,N*-dimetilformamida o *N*-formil-*N*-metilanilina, para dar las *N*-(3-formilpiridin-2-il)amidas correspondientes. Las 2-amino-3-formilpiridinas necesarias pueden obtenerse por hidrólisis de estas amidas usando, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso calentado a reflujo durante de 1 a 24 horas.

10

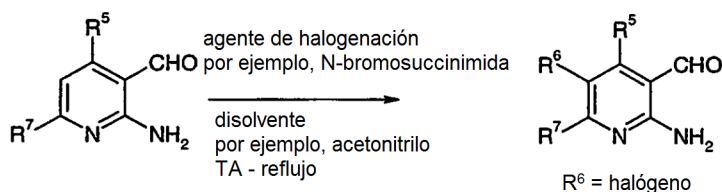
15

**Esquema 3**

Con respecto al esquema 3, R''' es, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

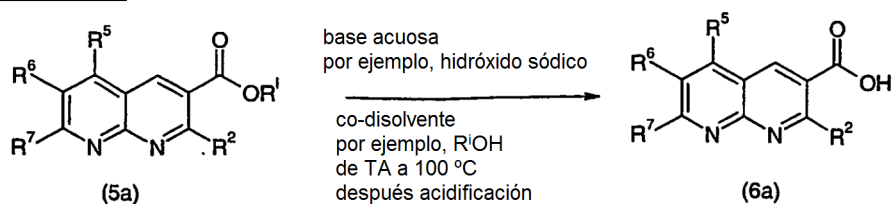
En otro aspecto, como se muestra en el Esquema 4, pueden transformarse adicionalmente 2-amino-3-formilpiridinas en 2-amino-3-formil-5-halopiridinas usando un agente de halogenación, tal como *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo. Dichas 2-amino-3-formil-5-halopiridinas pueden usarse para preparar naftiridinas (como se muestra en el Esquema 2).

20

**Esquema 4**

Como se muestra en el Esquema 5, pueden hidrolizarse convenientemente ésteres de ácido [1,8]naftiridin-3-carboxílico de Fórmula 5a para dar los ácidos carboxílicos correspondientes usando procedimientos convencionales, por ejemplo, usando hidróxido sódico acuoso y un co-disolvente inerte, tal como etanol, o hidróxido de litio en tetrahidrofurano acuoso.

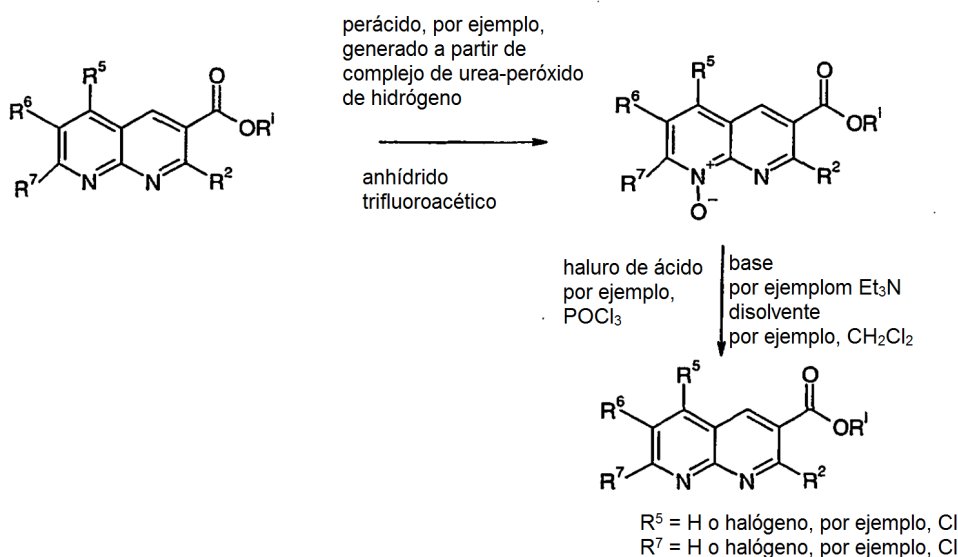
5

**Esquema 5**

Como se muestra en el Esquema 6, pueden convertirse convenientemente ésteres de ácido [1,8]naftiridin-3-carboxílico de Fórmula 5a en los 8-óxidos correspondientes usando un oxidante adecuado, tal como un perácido, por ejemplo, ácido per-trifluoroacético generado a partir de un complejo urea-peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético anhídrido.

10

Los 8-óxidos generados pueden hacerse reaccionar adicionalmente con un reactivo de haluro de ácido adecuado, tal como cloruro de fosforilo, opcionalmente con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano, de 20 °C a 100 °C para dar los derivados 7-halo o 5-halo o una mezcla de ambos regioisómeros de halógeno, dependiendo de las condiciones de reacción.

**Esquema 6**

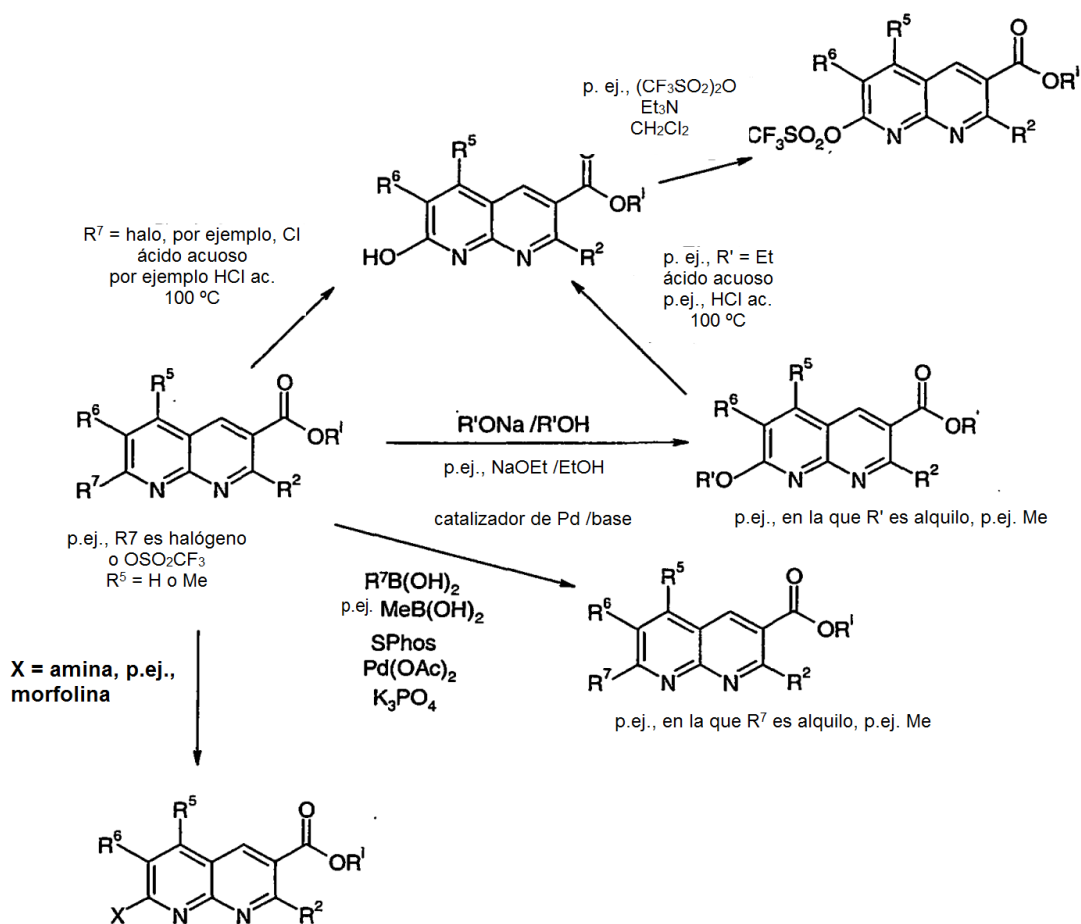
Con respecto al esquema 6, R<sup>i</sup> es, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

15

Como se muestra en el Esquema 7, pueden transformarse adicionalmente 5-halo-[1,8]naftiridinas y 7-halo[1,8]naftiridinas en naftiridinas correspondientes, útiles para preparar compuestos de Fórmula 1a o 1b. Por

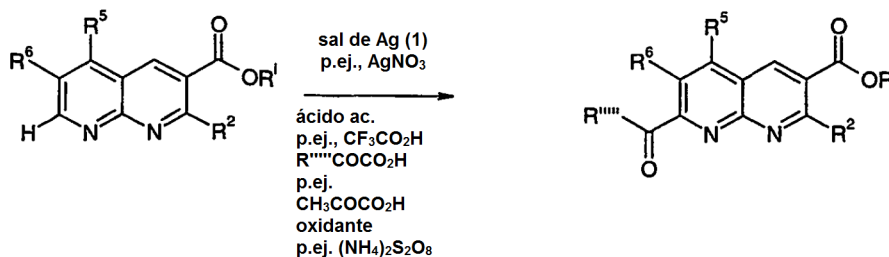
- ejemplo, cuando  $R^5$  es hidrógeno o metilo y  $R^7$  es un átomo de cloro, el cloro puede desplazarse mediante un reactivo alcóxido, tal como etóxido sódico, en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida o un alcohol, tal como etanol, para generar la 7-alcóxi[1,8]naftiridina correspondiente. De forma análoga, pueden hacerse reaccionar 7-halo[1,8]naftiridinas con una amina, tal como morfolina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahydrofurano, para generar la 7-alkilamino[1,8]naftiridina o 7-dialquilamino[1,8]naftiridina correspondiente. Además, pueden convertirse 5-halo- o 7-halo- [1,8]naftiridinas, tal como 7-cloro[1,8]naftiridinas y 5-alcóxi- o 7-alcóxi-[1,8]naftiridinas, tal como 7-etóxi[1,8]naftiridinas, en 5- hidroxí- o 7-hidroxí- [1,8]naftiridinas, por ejemplo por hidrólisis en condiciones ácidas, tal como calentamiento con ácido clorhídrico acuoso. Dichas reacciones pueden realizarse a temperaturas de 20 °C a 150 °C, por ejemplo, en un horno microondas.
- 10 Además, pueden transformarse 5-hidroxí- o 7-hidroxí- [1,8]naftiridinas en los ésteres de haloalcanosulfonato de [1,8]naftiridinas correspondientes, tales como 7-trifluorometanosulfonilo[1,8]naftiridinas, con un agente de acilación adecuado, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, y una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.
- 15 En otro aspecto, pueden hacerse reaccionar 5-halo o 7-halo [1,8]naftiridinas, tal como 7-cloro[1,8]naftiridinas, o ésteres 5- o 7- haloalcanosulfonato de [1,8]naftiridinas, tal como 7-trifluorometanosulfonilo[1,8]naftiridinas, con un reactivo de ácido borónico, tal como ácido metilborónico, en presencia de un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio y una base adecuada, tal como fosfato potásico y un ligando de paladio adecuado, tal como dicitohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano, para generar derivados de 5-alkil- o 7-alkil- [1,8]naftiridina.

### Esquema 7



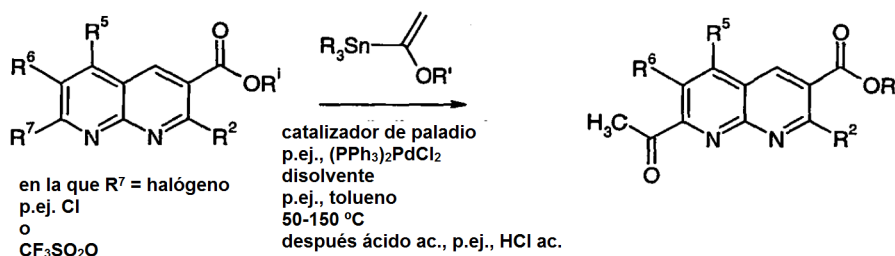
- 20 En otro aspecto como se muestra en el Esquema 8, pueden hacerse reaccionar ésteres de [1,8]naftiridina, en los que  $R^7$  es hidrógeno, con un  $\alpha$ -cetoácido de alquilo, tal como ácido pirúvico, en catálisis mediante sales de plata (I), tales como nitrato de plata, en presencia de un oxidante, tal como persulfato de amonio, y un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, en agua y un co-disolvente inerte, tal como diclorometano, para generar ésteres de 7-alkilcarbonil[1,8]naftiridina.



**Esquema 8**

Con respecto al Esquema 8, R'''' es, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>

5 Como alternativa, como se muestra en el Esquema 9, pueden producirse 7-acetil[1,8]naftiridinas haciendo reaccionar 7-halo[1,8]naftiridinas o 7-trifluorometanosulfonilo[1,8]naftiridinas con un reactivo de organoestaño adecuado, tal como (1-etoxivinil)tributilestanano, en presencia de un catalizador de paladio, tal como dicloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio, calentado en un disolvente adecuado, tal como tolueno, para generar las 7-(1-alcoxivinil)-[1,8]naftiridinas correspondientes. Cuando se tratan 7-(1-alcoxivinil)-[1,8]naftiridinas con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico acuoso, se proporcionan las 7-acetil[1,8]naftiridinas correspondientes.

**Esquema 9**

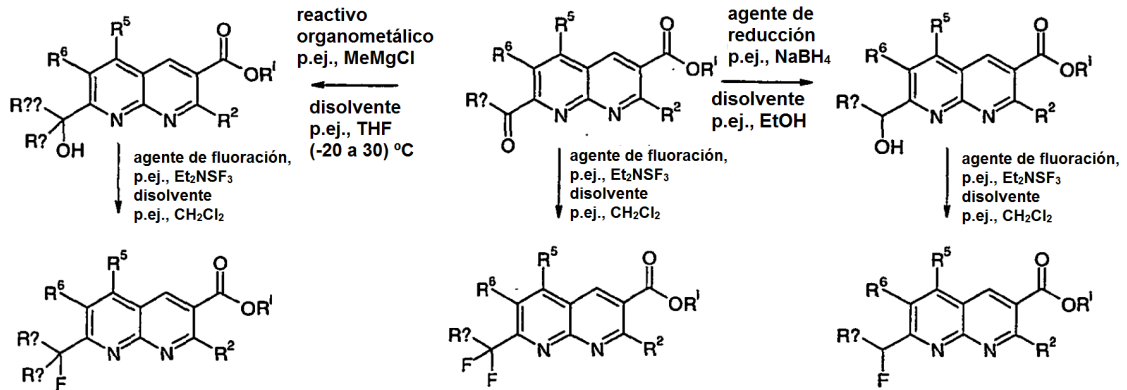
Con respecto al Esquema 9, R' es, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R' es, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

10 Como se muestra en el Esquema 10, pueden tratarse 7-alquilcarbonil[1,8]naftiridinas con un agente de fluoración adecuado, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre, en un disolvente inerte adecuado, tal como diclorometano, para proporcionar 7(1,1-difluoroalquil)[1,8]naftiridinas. Como alternativa, pueden hacerse reaccionar 7-alquilcarbonil-[1,8]naftiridinas con un reactivo organometálico, tal como cloruro de metilmagnesio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, para generar 7(1-alquil-1-hidroxi)alquil-[1,8]naftiridinas.

15 En otro aspecto, pueden reducirse 7-alquilcarbonil-[1,8]naftiridinas con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar 7-(1-hidroxi)alquil-[1,8]naftiridinas.

7(1-hidroxi)alquil-[1,8]naftiridinas y 7(1-alquil-1-hidroxi)alquil-[1,8]naftiridinas pueden tratarse con un agente de fluoración adecuado, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre, para proporcionar 7-(1-fluoro)alquil-[1,8]naftiridinas y 7-(1-alquil-1-fluoro)alquil-[1,8]naftiridinas, respectivamente.

**Esquema 10**

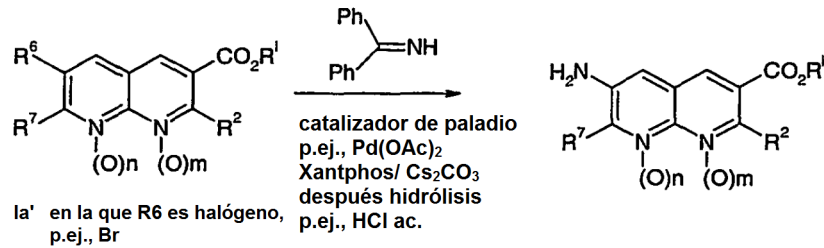


Con respecto al Esquema 10, R? y R?? son, por ejemplo, independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

Usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia como se muestra en el Esquema 11, un compuesto en el que R<sup>6</sup> es halógeno, tal como bromo, puede transformarse en un compuesto en el que R<sup>6</sup> es amino, usando un reactivo de transferencia de amino, tal como dibenzofenona imina, un catalizador de paladio adecuado, tal como acetato de paladio, y un ligando de paladio adecuado, tal como 4,5-bis-(difenilfosforanil)-9,9-dimetil-9H-xanteno, con una base adecuada, tal como carbonato de cesio.

5

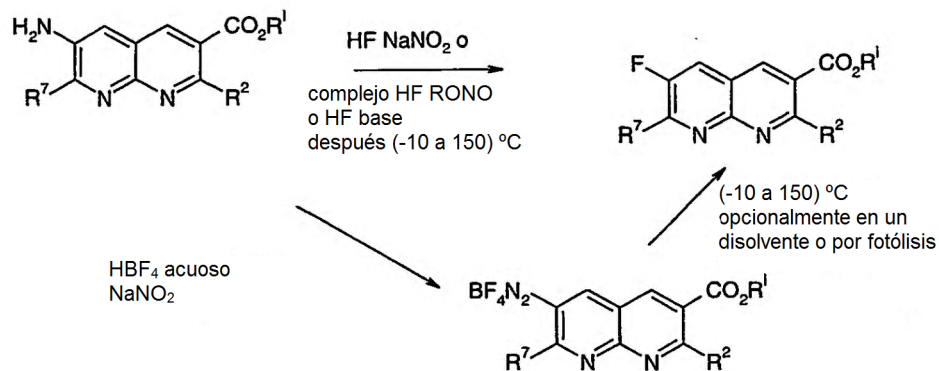
**Esquema 11**



Como se muestra en el Esquema 12, pueden transformarse 6-amino-[1,8]naftiridinas en una 6-fluoro-1,8]naftiridina mediante sales de diazonio, que se descomponen posteriormente para generar las fluoronaftiridinas necesarias después del aislamiento de la sal o *in situ* usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

10

**Esquema 12**



Pueden prepararse sales de diazonio de naftiridina a partir de aminonaftiridinas con nitrito sódico o un alquilo nitrito éster, tal como t-butil nitrito, en fluoruro de hidrógeno anhidro o acuoso, complejo fluoruro de hidrógeno-piridina o complejo fluoruro de hidrógeno-trietilamina y convirtiendo la sal de diazonio intermedia o diazoéter en el derivado de flúor usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo calentando el intermedio diazo a

15

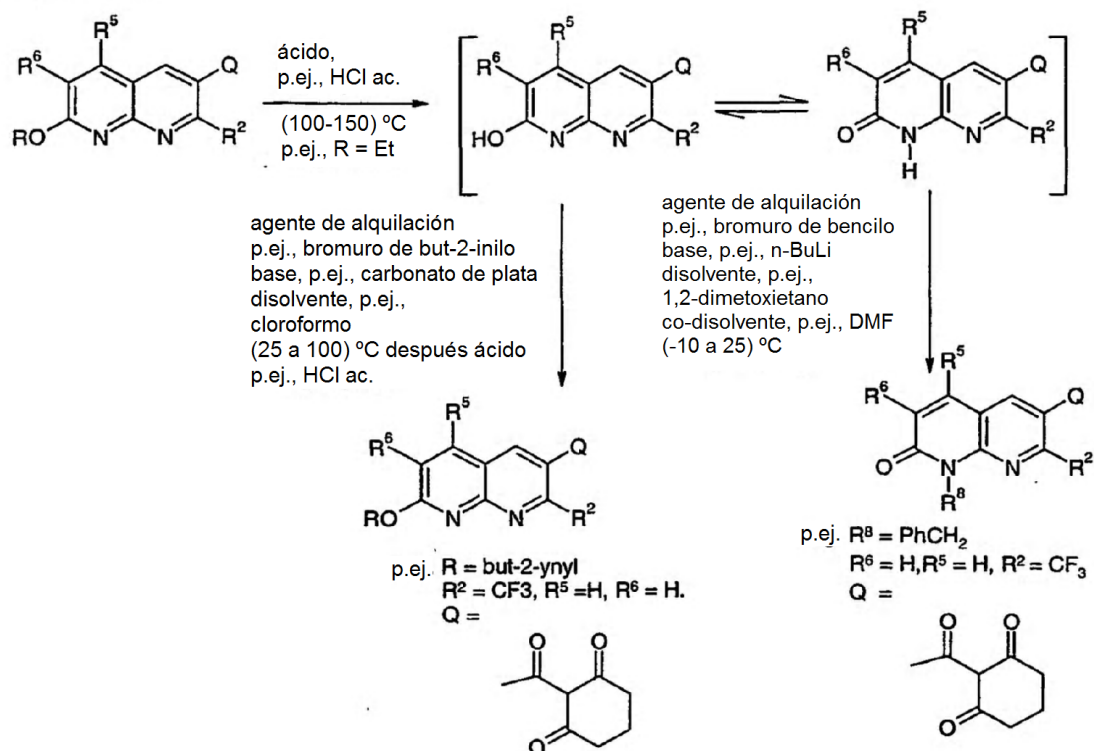
su temperatura de descomposición. Como alternativa, la sal de diazonio puede desdiazotizarse con flúor en un reactor adecuado usando una fuente de radiación ultravioleta para producir la 7-fluoro[1,8]naftiridina correspondiente. Además, el compuesto III en ácido tetrafluorobórico acuoso puede tratarse con una solución acuosa de una sal nitrito de metal alcalino, tal como nitrito sódico, para generar un sal tetrafluoroborato de diazonio que puede aislarse, por ejemplo por filtración. La sal de diazonio seca puede calentarse directamente o en un disolvente inerte adecuado, tal como n-octano, tolueno o 1,2-diclorobenceno para descomponer la sal en la 7-fluoro[1,8]naftiridina correspondiente.

5

10

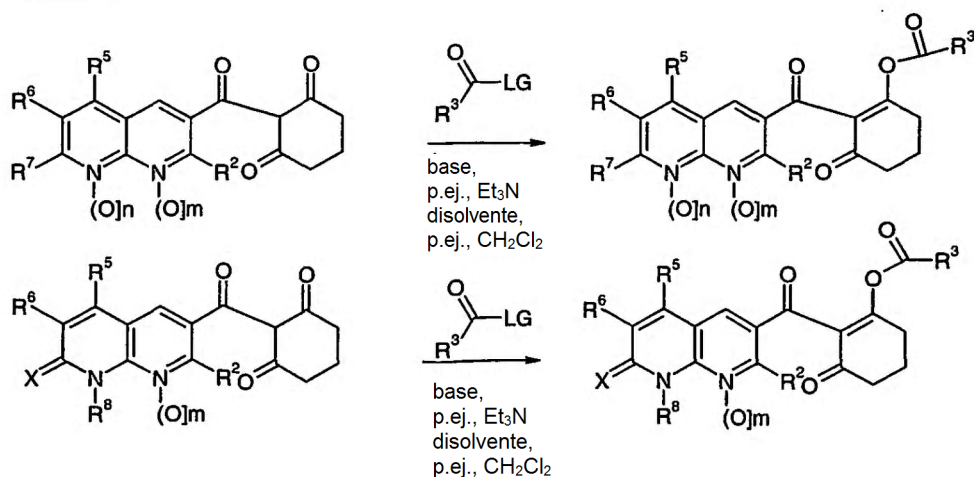
En otro aspecto de la invención como se muestra en el Esquema 13, compuestos de Fórmula 1<sup>a</sup>, en la que R<sup>7</sup> es un grupo alcoxi, tal como etoxi, pueden calentarse, por ejemplo, usando un horno microondas, con un ácido, tal como ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado, tal como etanol, a 80-130 °C para generar compuestos de Fórmula 1b, en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno. En solución, las 7-hidroxi-[1,8]naftiridinas están en equilibrio con sus tautómeros de 7-oxo-7,8-dihidro[1,8]naftiridina correspondientes. Dependiendo de las condiciones de reacción empleadas, estos tautómeros pueden alquilarse para dar principalmente productos de 7-O-alkilo o 8-N-alkilo o mezclas de ambos.

### Esquema 13



15

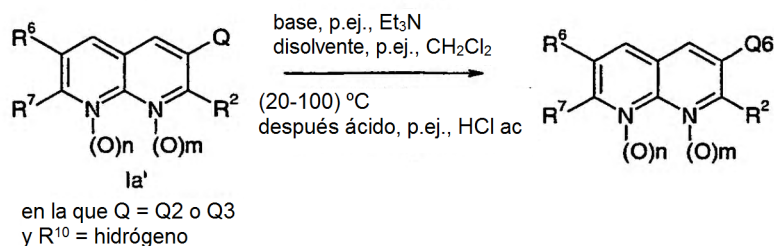
Además, los compuestos representados en el Esquema 14 pueden obtenerse como se muestra. Con la condición de que R<sup>9</sup> no sea hidrógeno, los compuestos de partida pueden hacerse reaccionar con un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de isobutirilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o carbonato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a temperaturas de 0 °C a 150 °C.

**Esquema 14**

p.ej., en las que LG = halógeno

En otro aspecto de la invención como se muestra en el Esquema 15, compuestos de Fórmula Ia, en la que Q es Q6 pueden obtenerse tratando compuestos de Fórmula Ia, en la que Q es Q2 o Q3 con una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano o tolueno, de 20 °C a 100 °C. La sal obtenida del producto requerido se trata posteriormente con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, para proporcionar la cianodiketona de [1,8]naftiridina correspondiente.

5

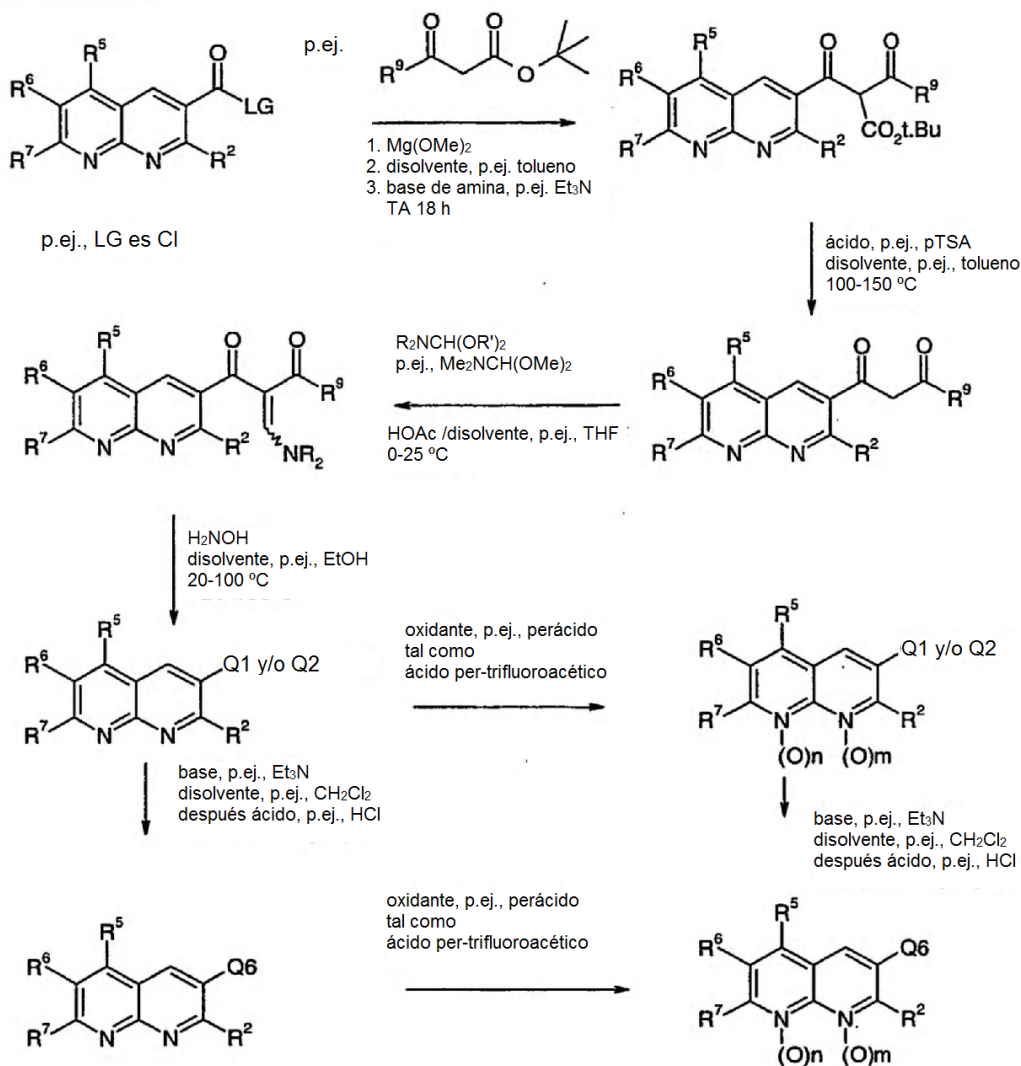
**Esquema 15**

En otro aspecto de la invención como se muestra en el Esquema 16, una [1,8]naftiridin-3-il propan-1,3-diona puede hacerse reaccionar con un reactivo de N,N-dialquilformamida dialquilacetal, tal como N,N-dimetilformamida dimetil acetal, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, opcionalmente con un ácido orgánico, tal como ácido acético, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C para producir una 2-[1-dialquilaminometilideno][1,8]naftiridin-3-ilpropan-1,3-diona. Dicho compuesto puede tratarse con hidroxilamina en un disolvente adecuado, tal como etanol, a temperaturas de 20 °C a 150 °C para generar compuestos como los indicados en los que Q es Q2 o Q3. Pueden prepararse [1,8]naftiridin-3-il-propan-1,3-dionas haciendo reaccionar un compuesto adecuado con un derivado p-cetoéres de t-butilo usando procedimientos análogos a los conocidos por los expertos en la materia.

10

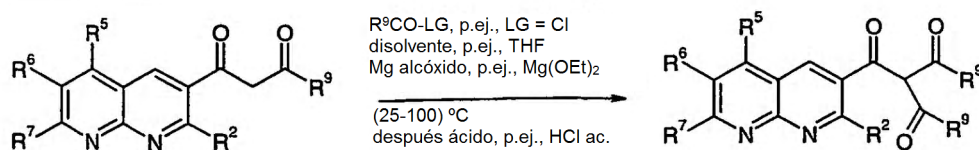
15

**Esquema 16**



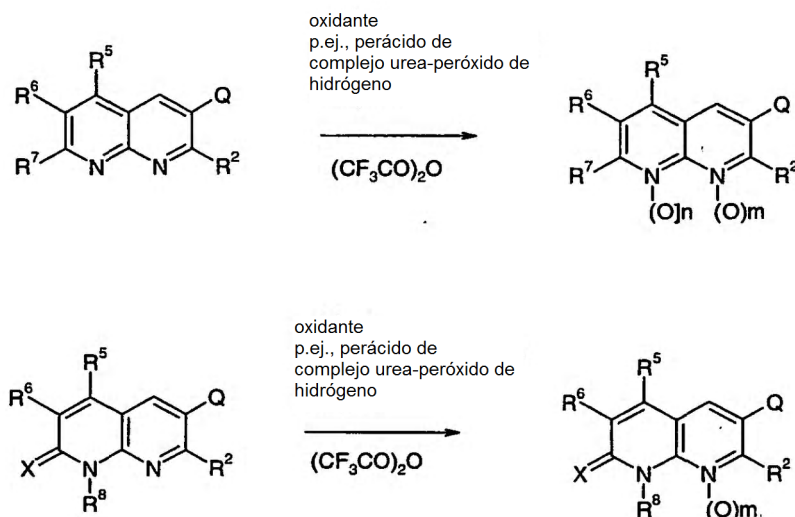
En otro aspecto de la invención como se muestra en el Esquema 17, un compuesto de Fórmula 1<sup>a</sup>, en la que Q = Q7, puede prepararse a partir de una sal de magnesio de una [1,8]naftiridin-3-il-propan-1,3-diona, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, y un agente de acilación adecuado, tal como cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico, a temperaturas de 25 °C a 100 °C. El derivado de [1,8]naftiridin-tricetona se obtiene mediante acidificación de sal de triacetona.

**Esquema 17**



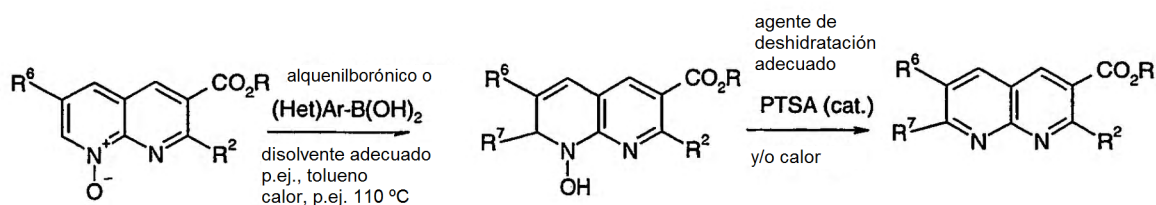
En un aspecto más de la invención como se muestra en el Esquema 18, compuestos de Fórmula 1a o 1b, en las que n =, m = 0, pueden oxidarse para dar compuestos de Fórmula 1a o 1b, en las que n o m (pero no ambos) es igual a 1, usando un oxidante adecuado, tal como un perácido, por ejemplo ácido pertrifluoroacético generado usando un complejo urea-peróxido de hidrógeno y anhídrido trifluoroacético, para producir compuestos de Fórmula 1a o 1b, en las que n o m (pero no ambos) es igual a 1.

**Esquema 18**



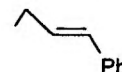
5 En un aspecto más de la invención como se muestra en el Esquema 19, ciertos ésteres sustituidos de naftiridina pueden obtenerse a partir de ciertos N-óxidos de éster de naftiridina y alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o ácidos heteroarilborónicos opcionalmente sustituidos, calentando de 30-200 °C, normalmente (80-150) °C, en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo tolueno, y deshidratando opcionalmente el producto intermedio con un reactivo adecuado, tal como un ácido, por ejemplo ácido para-toluenosulfónico (PTSA).

**Esquema 19**

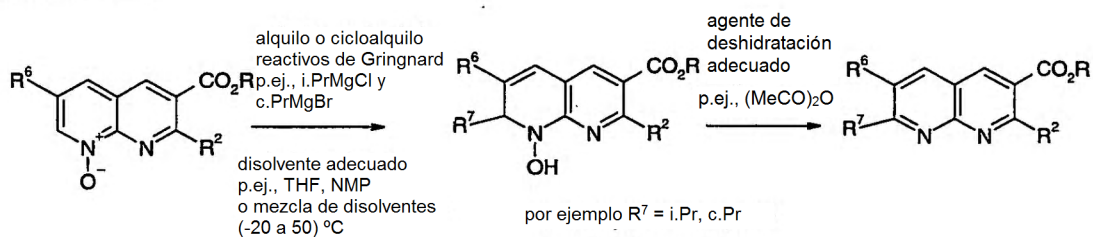


p.ej., R<sup>6</sup> = arilo opcionalmente sustituido p.ej., 4-MeOPh, 2-MePh, 2,4,6-triMePh;  
R<sup>7</sup> = heteroarilo opcionalmente sustituido, p.ej., 3-furanilo, 3-tienilo

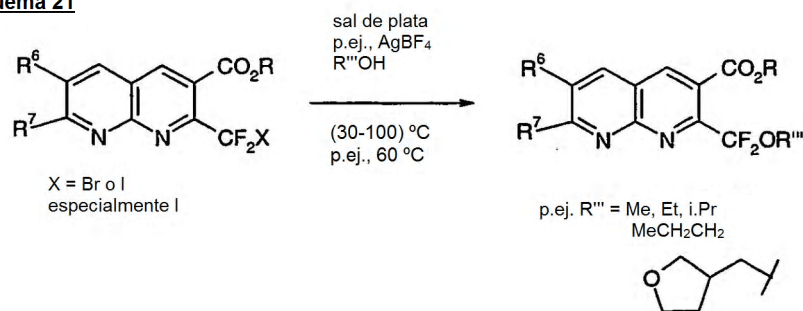
R<sup>7</sup> = alqueno opcionalmente sustituido, p.ej.,



10 En un aspecto más de la invención como se muestra en el Esquema 20, ciertos ésteres sustituidos de naftiridina pueden obtenerse a partir de ciertos N-óxidos de ésteres de naftiridina y alquilo opcionalmente sustituido o reactivos de Grignard de cicloalquilo, por ejemplo, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de ciclopropilmagnesio o alil cloruro de magnesio, en un disolvente inerte adecuado o mezcla de disolventes, por ejemplo tetrahidrofurano, N-metilpirrolidin-2-ona, normalmente en una atmósfera inerte y condiciones anhidras, y deshidratando opcionalmente el producto intermedio con un reactivo adecuado, tal como un ácido anhídrido, por ejemplo anhídrido acético.

**Esquema 20**

En un aspecto más de la invención como se muestra en el Esquema 21, ciertos ésteres de naftiridina sustituidos con alcoxifluoroalquilo pueden obtenerse a partir de ciertos ésteres de haloalquilnaftiridina y alcoholes, en presencia de una sal de plata, tal como, tetrafluoroborato de plata, a una temperatura entre 30 °C y 150 °C, normalmente a 60 °C.

**Esquema 21**

5

Las abreviaturas empleadas en los siguientes ejemplos son como se indican a continuación: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, sa = señal ancha, dd = doblete doble, dt = doblete triplete, td = tripe doblete y dc = doble cuadruplete.

**Ejemplo 1****10 Preparación de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona****Etapas 1****Preparación de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo**

Una mezcla de 2-amino-piridin-3-carboxaldehído (30,0 g), 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (37 ml) y piperidina (25 ml) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 °C. El sólido incoloro que precipitó se filtró de la solución, se lavó con un pequeño volumen de éter dietílico frío y succionó a sequedad para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 45,5 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,33 (1H, m), 8,77 (1H, s), 8,38 (1H, dd), 7,70 (1H, m), 4,50 (2H, c), 1,45 (3H, t).

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar:

A partir de 2-amino-6-metoximetilpiridinil-3-carboxaldehído y 4,4,4-trifluoroacetato de etilo para dar 2-trifluorometil-7-metoximetil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color rojo-pardo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,75 (1H, s), 8,37 (1H, d), 7,94 (1H, d), 4,88 (2H, s), 4,48 (2H, c), 3,55 (3H, s), 1,45 (3H, t).

A partir de 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4-cloro-4,4-difluoroacetato de metilo para dar 2-clorodifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo, sólido, p.f. 134-137 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,55 (1H, d), 4,02 (3H, s), 2,90 (3H, s).

A partir de 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4,4-difluoroacetato de etilo para dar 2-difluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido, p.f. 112-114 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,84 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,52-7,54 (1H, d), 7,30-7,56 (1H, t), 4,46-4,52 (2H, c), 2,88 (3H, s), 1,45-1,49 (3H, t).

A partir de 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4-metoxiacetato de metilo para dar 2-metoximetil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64 (1H, s), 8,13 (1H, d), 7,44 (1H, d), 5,08 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,43 (3H, s), 2,84 (3H, s). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 247.

**Etapas 2****Preparación de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico**

A una solución agitada de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (25,0 g) en etanol (100 ml) y agua (35 ml)

se le añadió hidróxido sódico (11,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el sólido que precipitó de la solución se filtró de la solución, se succionó a sequedad y después finalmente se secó al vacío para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 25 g, que contenía algo de cloruro sódico. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,35 (1H, m), 9,18 (1H, s), 8,77 (1H, dd), 7,94 (1H, m).

### 5 Etapa 3

A una suspensión agitada de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (2,0 g) y ciclohexano-1,3-diona (1,11 g) en acetonitrilo seco (60 ml) se le añadió en porciones N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,87 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas, los extractos insolubles se filtraron de la solución y se añadieron trietilamina (1,75 ml) y cianhidrin acetona (0,14 ml) al filtrado. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó a presión reducida. El sólido residual se purificó por cromatografía (sílice, (tolueno: dioxano, etanol: trietilamina: agua, proporción en volumen 20:8:4:4:1) para dar la sal trietilamina del producto requerido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (1H, dd), 8,18 (1H, dd), 8,00 (1H, s), 7,52 (1H, dd), 3,20(6H, c), 2,40 (4H, t), 1,95 (2H, quintuplete), 1,30 (9H, t).

La sal se lavó con acetato de etilo, se filtró, después se suspendió en diclorometano y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 ml). La fracción orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 0,56 g, p.f. 175-177 °C. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,29 (1H, dd), 8,65 (1H, s), 8,61 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 2,64-2,58 (4H, m), 1,96 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 337,

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se hizo reaccionar ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con 2-metil-2,4-dihidropirazol-3-ona para dar 2-metil-4-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,4-dihidro-pirazol-3-ona en forma de un sólido, RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ: 9,18 (1H, d), 8,59 (1H, s), 8,55 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 4,76 (1H, s), 3,29 (3H, s), Ion molecular: (M-H) 321.

Por un procedimiento similar al del Ejemplo, se hizo reaccionar ácido 2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-1,6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con 2-etil-2,4-dihidropirazol-3-ona para dar 2-etil-4-[6-fluoro-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-2,4-dihidropirazol-3-ona, sólido espumoso de color naranja, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26 (1H, s), 7,78-7,80 (1H, d), 7,30 (1H, s), 4,32-4,40 (2H, t), 4,06-4,12 (2H, c), 3,50 (3H, s), 2,86 (3H, d), 1,44-1,48 (3H, t).

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3 a partir de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico y las cetonas correspondientes:

30 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-5-metilciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,64 (1H, s), 9,28 (1H, dd), 8,27 (1H, dd), 8,11 (1H, s), 7,64 (1H, dd), 2,87 (1H, m), 2,56 (1H, dd), 2,48 (1H, m), 2,37-2,32 (1H, m), 2,16 (1H, d), 1,14 (3H, d).

35 4-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-(2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona), sólido de color amarillo pálido, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 16,75 (1H, s), 9,29-9,28 (1H, m), 8,30 (1H, dd), 8,2 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 1,65 (6H, s), 1,34 (6H, s).

6-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-(2,2,4,4,-tetrametilciclohexano-1,3,5-trione), sólido de color amarillo pálido, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ 17,21 (1H, s), 9,31 (1H, s a), 8,32 (1H, d a), 8,22 (1H, s a), 7,69 (1H, s a), 1,60 (6H, s), 1,30 (6H, s). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 407.

40 5-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-espiro[2,5]octano-4,6-diona, sólido de color pardo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,78 (1H, s), 9,28-9,25 (1H, m), 8,29-8,26 (1H, m), 8,13 (1H, s), 7,66-7,63 (1H, m), 2,90 (1H, t), 2,51 (1H, t), 1,98-1,93 (2H, m), 1,73 (1H, c), 1,17-1,13 (2H, m), 0,71 (1H, c).

3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido de color blanquecino, p.f. 189-191 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,30 (1H, dd), 8,65 (1H, s), 8,62 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 2,91 (2H, s a), 2,07-2,16 (3H, m), 1,78-1,68 (3H, m).

45 A partir de 1-metilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (documento WO 2005105717), 3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-1-metil-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, goma de color amarillo pálido, RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,23 (1H, doblete doble), 8,58 (1H, doblete doble), 8,50 (1H, s), 7,83 (1H, doblete doble), 2,98 - 3,03 (1H, m), 2,34 - 2,42 (1H, m), 2,09 (1H, d), 1,81 - 2,03 (3H, m), 1,81 (1H, doblete doble), 1,40 (3H, s).

50 A partir de 6-metilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (WO 2005105717), 3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-6-metil-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, goma de color amarillo pálido, RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,20 (1H, doblete doble), 8,57 (1H, doblete doble), 8,47 (1H, s), 7,80 (1H, doblete doble), 2,44-2,53 (1H, m), 1,80-1,91 (1H, m), 1,53-2,32 (5H, m), 1,06 (3H, d).

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3 a partir de ciclohexanol-3-diona y los ácidos naftiridincarboxílicos correspondientes.



- A partir de ácido 2-pentafluoroetil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-(2-pentafluoroetilnaftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,67 (1H, s), 9,31 (1H, s a), 8,30 (1H, m), 8,13 (1H, m), 7,69 (1H, m), 2,90 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,13 (2H, m). Ion molecular: (M-H) 385.
- 5 A partir de ácido 6-cloro-2-trifluorometilnaftiridin-3-carboxílico, 2-(6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,55 (1H, s), 9,16 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,02 (1H, s), 2,85 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 371.
- 10 A partir de ácido 7-cloro-2-trifluorometilnaftiridin-3-carboxílico, 2-(7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,19 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,64 (1H, d), 2,85 (2H, s a), 2,42 (2H, s a), 2,08 (2H, quintuplete), Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 371.
- 15 A partir de ácido 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-(2,7-bis(-trifluorometil)-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,19 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,64 (1H, d), 2,85 (2H, s a), 2,42 (2H, s a), 2,08 (2H, quintuplete), Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 371.
- También en forma de sal trietilamina: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,92 (1H, d), 3,18 (6H, c), 2,52-2,48 (4H, m), 2,02-1,95 (2H, quintuplete). 1,30(9H, t), Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 405.
- 20 A partir de ácido 2-difluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-(2-difluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 9,23 (1H, dd), 8,25 (1H, dd), 8,10 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 6,87 (1H, t), 2,10-2,06 (4H, m), 1,29-1,25 (2H, m). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 321.
- A partir de ácido 2-difluorometil-7-metilnaftiridin-3-carboxílico, 2-(2-difluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, goma. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32-8,34 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,60-7,62 (1H, d), 6,68-6,94 (1H, t), 2,96 (3H, s), 2,50-2,80 (4H, s ancho), 2,06-2,10 (2H, t).
- 25 A partir de ácido 2-difluorometil-6-fluoro-7-metilnaftiridin-3-carboxílico, 2-(2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, goma. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, d), 6,83 (1H, t), 2,43 (3H, s ancho), 2,07 (2H, quintuplete).
- A partir de ácido 2-clorodifluorometil-6-fluoro-7-metilnaftiridin-3-carboxílico, 2-(2-clorodifluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97 (1H, s), 7,74 (1H, d), 2,84 (3H, d), 2,83 (2H, s ancho), 2,42 (2H, señal ancha), 2,07 (2H, quintuplete).
- 30 A partir de ácido 2-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-(2-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,39 (1H, dd), 8,47 (1H, dd), 8,03 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 2,76 (3H, s), 2,34-2,89 (4H, m), 2,11 (2H, quintuplete). Ion molecular: (M-H) 281.
- 35 A partir de ácido 7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[(7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,10 (1H, d), 3,90 (4H, m), 3,84 (4H, m), 2,80 (2H, s a), 2,44 (2H, s a), 2,06 (2H, quintuplete).
- A partir de ácido 7-(6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-(6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,63 (1H, s), 9,05 (1H, d), 8,90 (1H, m), 8,37 (1H, d), 8,12 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 2,86 (2H, s a), 2,44 (2H, s a), 2,09 (2H, quintuplete).
- 40 A partir de ácido 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,66 (1H, s), 9,10 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,98 (1H, d), 2,80 (2H, s a), 2,60 (3H, s), 2,44 (2H, s a), 2,07 (2H, quintuplete).
- 45 A partir de ácido 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,73 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,52 (1H, d), 2,87 (3H, s), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t ancho), 2,07 (2H, quintuplete).
- 50 A partir de ácido 7-etil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-etil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,74 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,54 (1H, d), 3,15 (2H, c), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, quintuplete), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 365.

- A partir de ácido 7-metoximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-metoximetil-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,70 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,88 (1H, d), 4,87 (s, 2H), 3,53, (3H, s), 2,85 (2H, t), 2,43 (2H, t), 2,08 (2H, quintuplete).
- 5 A partir de ácido 7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (1H, s), 7,75 (1H, s), 3,20-3,14 (2H, m), 2,83 (2H, s ancho), 2,43 (2H, s ancho), 2,07 (2H, quintuplete), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 383.
- 10 A partir de ácido 6-fluoro-7-metiletil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-metiletil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (1H, s), 7,75 (1H, d), 3,03 (2H, doblete doble), 2,80 (2H, s ancho), 2,41 (2H, s ancho), 2,42-2,33 (1H, m), 1,01 (6H, d). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 397.
- 15 A partir de ácido 7-ciclopropil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-ciclopropil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d), 2,86-2,37 (5H, m), 2,07 (2H, quintuplete), 1,59-1,57 (2H, m), 1,29-1,24 (2H, m). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395.
- 20 A partir de ácido 6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (1H, s), 7,75 (1H, d), 3,03 (2H, doblete doble), 2,80 (2H, s ancho), 2,41 (2H, s ancho), 2,42-2,33 (1H, m), 1,01 (6H, d). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 411.
- A partir de ácido 7-n.butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (1H, s), 7,74 (1H, d), 3,14 (2H, td), 2,78 (2H, s ancho), 2,47 (2H, s ancho), 2,07 (2H, quintuplete), 1,87 (2H, quintuplete), 1,52-1,43 (2H, m), 0,98 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 410.
- 25 A partir de ácido 6-fluoro-7-[(E)(prop-1-enil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-(6-fluoro-7-[(E)(prop-1-enil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color naranja pálido, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,67 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,63-7,52 (1H, m), 6,92 (1H, d), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,09-2,07 (5H, m). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395.
- 30 A partir de ácido 6-fluoro-7-[(E)(estiril)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-(6-fluoro-7-[(E)(estiril)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 457.
- A partir de ácido 6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (2H, d), 8,02 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,05 (2H, d), 3,92 (3H, s), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,05 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 461.
- 35 A partir de ácido 6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,57 (1H, s), 8,45 (1H, s ancho), 8,19 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,46 (1H, doblete doble), 2,85 (2H, s ancho), 2,43 (2H, s ancho), 2,08 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 437.
- 40 A partir de ácido 6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26-8,28 (2H, m), 8,05 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,24 (2H, d), 2,85 (2H, s ancho), 2,44 (2H, s ancho), 2,05 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 449.
- 45 A partir de ácido 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (1H, s), 7,95 (1H, d), 2,85 (2H, s ancho), 2,42 (2H, s ancho), 2,23 (3H, t), (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 418.
- A partir de ácido 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (1H, s), 7,92 (1H, d), 5,82 (2H, d), 2,83 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 387.
- 50 A partir de ácido 6-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,03 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,81 (1H, doblete doble), 4,83 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,83 (2H, t), 2,44 (2H, t), 2,06 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 331.

- A partir de ácido 5,7-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[5,7-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,69 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,82 (1H, d), 2,85 (2H, t), 2,81 (3H, d), 2,59 (3H, d), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, quintuplete).
- 5 A partir de ácido 6-fluoro-2-metoximetil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-2-metoximetil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (1H, s), 7,69 (1H, d), 4,81 (2H, s), 3,23 (3H, s), 2,79 (3H, d), 2,61 (4H, señal ancha), 2,07 (2H, quintuplete).
- 10 A partir de ácido 6-fluoro-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido incoloro, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,7 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,72-7,74 (1H, d), 4,28-4,38 (2H, triplete ancho), 3,50 (3H, s), 2,84 (3H, d), 2,80-2,84 (2H, t), 2,38-2,42 (2H, t), 2,04-2,10 (2H, m).
- 15 A partir de ácido 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,25 (1H, s), 8,35 (1H, d), 7,93 (1H, s), 7,82 (1H, d), 2,86 (2H, d), 2,72 (3H, s), 2,47 (2H, t), 2,10 (2H, quintuplete).
- A partir de ácido 2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,26 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,82 (1H, d), 2,98 (2H, c), 2,88 (2H, t), 2,46 (1H, t), 2,12 (2H, ic), 1,40 (3H, t)
- 20 A partir de ácido 2-(metanosulfonil-N-metilaminometil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[[metanosulfonil-N-metilaminometil]-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,75 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,05 (1H, d), 4,65 (2H, s), 2,95 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,30-3,00 (4H, señal ancha), 2,10 (2H, quintuplete).
- A partir de ácido 6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,78 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, d), 5,69 (1H, s ancho), 4,59-4,50 (2H, m), 2,83 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,07 (2H, quintuplete).
- 25 A partir de ácido 7-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,55 (1H, d), 4,79 (4H, m), 2,83 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,07 (2H, quintuplete).
- 30 A partir de ácido 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,89 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,41 (1H, d), 4,66-4,62 (2H, m), 4,42-4,34 (3H, m), 3,37 (3H, s), 2,81 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,06 (2H, quintuplete).
- A partir de ácido 7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,88 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,42 (1H, d), 5,62 (1H, s), 5,27-5,23 (1H, m), 2,82 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,06 (2H, quintuplete), 1,03-0,98 (2H, m), 0,69-0,65 (2H, m).
- 35 A partir de ácido 6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (1H, s), 7,46 (1H, d), 6,78 (1H, s a), 3,22 (3H, d), 2,75 (4H, s a), 2,05 (2H, quintuplete).
- 40 A partir de ácido 7-(dimetilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-(dimetilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1H, s), 7,46 (1H, d), 3,40(6H, d), 2,86 (2H, señal ancha), 2,42 (2H, señal ancha), 2,06 (2H, quintuplete).
- A partir de ácido 7-(dietilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[7-(dietilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,90 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,44 (1H, d), 3,78 (4H, c), 2,80 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,30(6H, t).
- 45 A partir de ácido 6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, s), 7,46 (1H, d), 3,80 (2H, c), 3,37 (3H, d), 2,60 (4H, s a), 2,04 (2H, quintuplete), 1,29 (3H, t).
- 50 A partir de ácido 6-fluoro-7-(2-metoxietilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2-metoxietilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,88 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,46 (1H, d), 5,90 (1H, s a), 3,98 (2H, m), 3,68 (2H, t), 3,42 (3H, s), 2,80 (2H, t), 2,42 (2H, señal ancha), 2,06 (2H, quintuplete).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(2-metoxietilmetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2-metoxietilmetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,97 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,49 (1H, d), 3,98 (2H, m), 3,69 (2H, t), 3,45 (3H, d), 3,35 (3H, d), 2,81 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,06 (2H, quintuplete).

5 A partir de ácido 6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (1H, s), 7,58 (1H, d), 3,98 (4H, m), 3,86 (4H, m), 3,45 (3H, d), 2,81 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,06 (2H, quintuplete).

10 A partir de ácido 6-fluoro-7-propargilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-propargilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (1H, s), 7,51 (1H, d), 5,60 (1H, s a), 4,60 (1H, m), 2,82 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,34 (1H, t), 2,08 (2H, quintuplete).

15 A partir de ácido 6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetoxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetoxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,95 (1H, s), 7,72 (1H, d), 4,38 (2H, c), 2,83 (3H, d), 2,81 (2H, s ancho), 2,39 (2H, s ancho), 2,04 (2H, quintuplete).

## Ejemplo 2

### Preparación de 2-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

#### Etapa 1

##### Preparación de 8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

20 A una solución agitada de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (74 g) en diclorometano (1000 ml) a 10 °C se le añadió en porciones urea-peróxido de hidrógeno (130 g, oxígeno activo al 30 %) seguido de anhídrido trifluoroacético (63 ml) dejando la mezcla a reflujo. La mezcla se agitó durante 6 horas, tiempo durante el cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, se calentó a reflujo durante 0,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se lavó con tiosulfato sódico acuoso (20 ml, 0,1 M), después carbonato ácido de sodio acuoso (2 x 25 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo, después metanol) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 41 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,83 (1H, dd), 8,81 (1H, s), 7,79 (1H, dd), 7,56 (1H, dd), 4,51 (2H, c), 1,45 (3H, t).

#### Etapa 2

30 Preparación de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (41,0 g) en diclorometano seco (700 ml) que contenía trietilamina (26 ml) a 10 °C, se le añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (17,0 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 4 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, después se recogió a pH 7 con carbonato ácido de sodio. 35 La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía (sílice, hexano / acetato de etilo / 3:2 en volumen) para dar un sólido de color rosa, 34 g, que contenía una mezcla del 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (4 partes) y 5-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1 parte). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una muestra se purificó por cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo, 40 4:1 en volumen) para dar una muestra pura de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,70 (1H, d), 4,50 (2H, c), 1,45 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 305.

#### Etapa 3

##### Preparación de 7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

45 A una solución agitada de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (4,65 g) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió en porciones etóxido sódico (1,14 g). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 16 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido residual se purificó por cromatografía (sílice, 50 hexano/acetato de etilo) para dar el producto requerido, 3,15 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,15 (1H, d), 4,70 (2H, c), 4,47 (2H, c), 1,48 (3H, t), 1,43 (3H, t).

**Etapa 4**Preparación de ácido 7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridino-3-carboxílico

5 A 7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (3,10 g) en etanol (20 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido, 2,86 g. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,98 (1H, s), 8,54 (1H, d), 7,36 (1H, d), 4,58 (2H, c), 1,43 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 287.

**Etapa 5**

10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, se hizo reaccionar ciclohexano-1,3-diona con ácido 7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,76 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,09 (1H, d), 4,69 (2H, c), 2,34-2,94 (4H, s a), 2,07 (2H, quintuplete), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 371.

15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, los siguientes compuestos se prepararon a partir de los ácidos 7-alcoxinaftiridin-3-carboxílicos correspondientes y ciclohexano-1,3-diona o biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona:

2-(7-metoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,69 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,11 (1H, d), 4,21 (3H, s), 2,82 (2H, s ancho), 2,42 (2H, s ancho), 2,06 (2H, quintuplete).

20 3-(7-metoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,79 (1H, s), 8,03 (1H, d), 8,00 (1H, s), 7,12 (1H, d), 3,18 (3H, s a), 2,88 (1H, s ancho), 2,23-2,02 (4H, m), 1,78-1,72 (2H, m).

2-(7-isopropoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,83 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,04 (1H, d), 5,85 (1H, sep.), 2,83 (2H, t), 2,43 (2H, t), 2,07 (2H, quintuplete).

25 2-(7-Aliloxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,85 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,03 (1H, s), 7,20 (1H, d), 6,27-6,16 (1H, m), 5,55 (1H, m), 5,38 (1H, m), 5,20 (2H, m), 2,88 (2H, s ancho), 2,47 (2H, s ancho), 2,12 (2H, quintuplete).

30 2-(2-Metoxietoxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,79 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,20 (2H, d), 4,82-4,79 (2H, m), 3,84-3,82 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,83 (2H, t), 2,42 (3H, t), 2,07 (2H, quintuplete).

2-(7-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,70 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,04 (1H, s), 7,26 (2H, d), 5,06 (2H, c), 2,84 (2H, s ancho), 2,43 (2H, s ancho), 2,33 (2H, t), 2,08 (2H, quintuplete).

35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, se hizo reaccionar ácido 7-fenoxi-2-trifluorometilnaftiridin-3-carboxílico con ciclohexano-1,3-diona para dar 2-(7-fenoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,75 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7-27 (3H, m), 2,83 (2H, t), 2,33 (2H, t), 2,06 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 429.

40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, los siguientes compuestos se prepararon a partir de ácido 7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico y las cetonas correspondientes:

6-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,2,4,4-tetrametilciclohexano-1,3,5-triona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,32 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,13 (1H, d), 4,70 (2H, c), 1,58(6H, s), 1,48 (3H, t), 1,30(6H, s), 1,32(12H, s).

45 3-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,79 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,09 (1H, d), 4,69 (2H, c), 3,17-2,91 (2H, m), 2,23-2,02 (4H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,47 (3H, t).

2-etil-4-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,4-dihidropirazol-3-ona, sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,17 (1H, d), 4,71 (2H, c), 4,10 (2H, c), 1,49(6H, dt).

**Ejemplo 3**

50 Preparación de 2-etil-4-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,4-dihidropirazol-3-ona

Una suspensión de 2-etil-4-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,4-dihidropirazol-3-ona (0,35 g) en

5 etanol (2 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (3 ml) se calentó con agitación a 130 °C en un recipiente a presión, en un horno microondas durante 15 minutos, después de lo cual se obtuvo una solución. Ésta se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo y la fracción orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,29 g. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,67 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,53 (1H, s), 6,77 (1H, dd), 3,91 (2H, c), 1,26 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 353.

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 a partir de las 7-etoxinaftiridinas correspondientes:

10 2-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 15,87 (1H, s a), 12,68 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 7,96 (2H, d), 6,77 (2H, d), 3,34 (2H, s a), 2,59 (2H, s a), 1,95 (2H, quintuplete).

3-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,66 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, d), 6,65 (1H, dd), 3,34-1,67 (8H, m).

15 6-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,2,4,4,-tetrametilciclohexano-1,3,5-triona, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 12,67 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, d), 6,75 (1H, d), 1,32(12H, s).

#### Ejemplo 4

##### Preparación de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

###### Etapa 1

##### Preparación de 2-amino-5-bromopiridin-3-carboxaldehído

20 A una solución agitada de 2-aminopiridina-3-carboxaldehído (20 g) en acetoniitrilo (300 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (30,0 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto requerido que precipitó de la solución en forma de un sólido de color pardo dorado se filtró y se succionó a sequedad, 22,5 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,83 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,24 (1H, d), 7,70 (2H, s).

###### Etapa 2

##### Preparación de 6-bromo-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

25 Una mezcla de 2-amino-5-bromopiridin-3-carboxaldehído (15,0 g) y 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (10,8 ml) en etanol (100 ml) que contenía piperidina (7,4 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el producto requerido que precipitó en forma de un sólido de color amarillo, 17,5 g, se filtró de la solución, se lavó con un poco de etanol frío y se succionó a sequedad. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,30 (1H, d, 8,67 (1H, s), 8,52 (1H, d), 4,50 (2H, c), 1,45 (3H, t).

###### Etapa 3

##### Preparación de 6-amino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 6-bromo-2-trifluorometil

35 -[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (3,0 g), carbonato de cesio (4,19 g), acetato de paladio (0,096 g), benzofenona imina (1,7 ml) y 4,5-bis-difenilfosforanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,372 g) en dioxano (5 ml) se calentó con agitación a 150 °C en un recipiente cerrado herméticamente en un horno microondas durante 15 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Otro lote de estos reactivos se procesó de la misma manera y las soluciones combinadas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para eliminar la mayor parte del disolvente. El residuo se trató con ácido clorhídrico concentrado (15 ml), se lavó con acetato de etilo la fracción acuosa se separó. La fracción orgánica se extrajo adicionalmente con ácido clorhídrico diluido (3 x 20 ml) y las fracciones ácidas acuosas se combinaron, se recogieron a pH 7 con hidróxido sódico acuoso y después se extrajeron con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color naranja. El sólido se purificó por cromatografía (sílice, hexano /acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 2,3 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1H, d), 8,44 (1H, s), 7,26 (1H, d), 4,47 (2H, c), 1,43 (3H, t).

###### Etapa 4

##### Preparación de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

50 A una suspensión agitada de 6-amino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,40 g) en ácido tetrafluorobórico (1,3 ml, 48 %) enfriado en un baño de hielo se le añadió gota a gota una solución de nitrato sódico (0,70 g) en agua (0,9 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora más y el precipitado fino que se había formado se filtró de la solución, se succionó a sequedad y después se lavó con hexano y se secó al vacío. El sólido seco se calentó hasta que la sal tetrafluoroborato de diazonio se hubo descompuesto por

completo, produciendo una goma de color pardo oscuro del fluoruro requerido. La goma se disolvió en acetato de etilo, se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ éter dietílico) para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido. 0,80 g.

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,24 (1H, d), 8,77 (1H, s), 8,00 (1H, d), 4,54 (2H, c), 1,49 (3H, t).

Etapa 5

#### Preparación de ácido 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

10 A una suspensión agitada de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,73 g) en una mezcla de etanol (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (0,152 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), la fracción orgánica se separó y se extrajo con hidróxido sódico acuoso 2 M (2 x 10 ml). Las fracciones acuosas se combinaron, se recogieron a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajeron en acetato de etilo (4 x 20 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,52 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,39 (1H, dd), 9,13 (1H, s), 8,60 (1H, dd).

15 Etapa 6

20 A una suspensión agitada de ácido 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (0,390 g) y ciclohexan-1,3-diona (0,190 g) en acetonitrilo seco (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió N,N-diciclohexilcarbodiimida (0,344 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, se filtró y el filtrado se trató con trietilamina (0,290 ml) y cianohidrin acetona (0,040 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, tolueno/dioxano/etanol/trietilamina/agua, 20:8:4:4:1 en volumen) para dar el producto requerido en forma de la sal de trietilamino. La sal se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 x 5 ml), agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color pardo pálido, 0,130 g.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,56 (1H, s), 9,15 (1H, d), 8,06 (1H, s), 7,86 (1H, dd), 2,86 (2H, t), 2,43 (2H, t), 2,09 (2H, quintuplete).

#### **Ejemplo 5**

#### Preparación de 2-(6-fluoro-7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

##### Etapa 1

#### Preparación de 8-oxi-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

30 A una solución agitada de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (4,2 g) en diclorometano (60 ml) que contenía urea-peróxido de hidrógeno (9,2 g, peróxido al 30 %) a temperatura ambiente se le añadió en porciones anhídrido trifluoroacético (4,2 ml). Durante la adición, la mezcla comenzó a reflujo y después se enfrió gradualmente de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se lavó con ditionito sódico acuoso 0,1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido, 2,5 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1H, m), 8,76 (1H, s), 7,49 (1H, m), 4,51 (2H, c), 1,45 (3H, t).

Por un procedimiento similar, se oxidó 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar 6-fluoro-5-metil-8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,92 (1H, s), 8,88 (1H, d), 4,54 (2H, c), 2,68 (3H, d), 1,45 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 319

40 Etapa 2

Preparación de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 5-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

45 A una solución agitada de 8-oxi-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (2,41 g) en diclorometano seco (100 ml) que contenía trietilamina seca (1,4 ml), enfiada a 10 °C se le añadió gota a gota a temperatura ambiente, cloruro de fosforilo (0,930 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con carbonato ácido de sodio acuoso saturado, después salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano / acetato de etilo) para dar 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, 0,45 g, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,73 (1H, s), 8,02 (1H, d), 4,49 (2H, c), 1,45 (3H, t) y 5-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, 0,300 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (1H, s), 8,02 (1H, d), 4,50 (2H, c), 1,44 (3H, t).

Por un procedimiento similar, se hizo reaccionar 6-fluoro-5-metil-8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de

etilo para dar 7-cloro-6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,82 (1H, s), 4,52 (2H, c), 2,76 (3H, d), 1,46 (3H, t). Ion molecular:  $(\text{MH})^+$  337

### Etapa 3

#### Preparación de ácido 7-etoxi-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

- 5 Una solución de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,45 g) en etanol (4 ml) que contenía etóxido sódico (0,143 g) se cerró herméticamente en un tubo, se calentó con agitación en un horno microondas a 100 °C durante 10 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con etanol (2 ml), se añadió hidróxido sódico acuoso 2 M (2 ml) y después la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se acidificó a pH1 con ácido clorhídrico 2 M, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,40 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 8,95 (1H, s), 8,45 (1H, d), 4,66 (2H, c), 1,46 (3H, t).

### Etapa 4

- 15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, se hicieron reaccionar ciclohexano-1,3-diona y ácido 6-fluoro-7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico para dar 6-fluoro-7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,72 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,67 (1H, d), 4,78 (2H, c), 2,83 (2H, t), 2,42 (3H, t), 2,07 (2H, quintuplete), 1,53 (3H, t).

### Etapa 5

- 20 Una suspensión de 2(6-fluoro-7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (0,12 g) en ácido clorhídrico acuoso 2 M (3 ml) y etanol (2 ml) se calentó con agitación, en un tubo cerrado herméticamente, en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró de la solución, se lavó con agua, se succionó a sequedad y después se lavó con hexano para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,082 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,56 (1H, s a), 13,04 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 7,84 (1H, d), 3,06 (4H, s a), 2,63 (2H, s a).

### **Ejemplo 6**

Preparación de 2-(7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

#### Etapa 1

#### Preparación de 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 30 Una solución de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g) en acetonitrilo (3 ml), que contenía tiometóxido sódico 0,65 g) se cerró herméticamente en un tubo, se calentó con agitación en un horno microondas a 130 °C durante 10 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo, 4:1 en volumen) para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,49 g.

- 35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,62 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,47 (1H, d), 4,47 (2H, c), 2,82 (3H, s), 1,44(3H; t).

### Etapa 2

#### Preparación de ácido 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

- 40 A una solución agitada de 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,46 g) en etanol (7,5 ml) que contenía agua (2,5 ml), se le añadió hidróxido sódico (0,12 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido, 0,38 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 9,02 (1H, s), 8,44 (1H, d), 7,76 (1H, d), 2,71 (3H, s).

### Etapa 3

- 45 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, se hizo reaccionar ciclohexano-1,3-diona con ácido 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico para dar 2-(7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,75 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,42 (1H, d), 2,83 (2H, t), 2,81 (3H, s), 2,42 (2H, t), 2,07 (2H, quintuplete).



**Ejemplo 7**Preparación de 2-(8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

A una solución agitada de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (0,500 g) en diclorometano seco (10 ml) que contenía urea-peróxido de hidrógeno (0,078 g, 30 % peróxido) se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,115 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó con agua (20 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, tolueno:dioxano, etanol:trietilamina: agua, proporción en volumen 20:8:4:4:1 incrementado el contenido en metanol del eluyente hasta que el producto deseado se eluyó) para dar la sal de trietilamina del producto requerido. La sal se disolvió en diclorometano (15 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 ml). La fracción orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color naranja, 0,17 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,42 (1H, s), 8,81 (1H, dd), 8,16 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 2,86 (2H, t), 2,43 (2H, t), 2,09 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 337.

**Ejemplo 8**Preparación de 2-(7-(but-2-iniloxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

Una mezcla de 2-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (0,100 g) en cloroformo (10 ml) que contenía bromuro de but-2-inilo (0,051 ml) y carbonato de plata (0,155 g) se agitó y se calentó a reflujo durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar una goma. La goma se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar 3-(but-2-iniloxi)-2-(7-[but-2-iniloxi]-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohex-2-enona (0,050 g). Ésta se disolvió en etanol que contenía ácido clorhídrico acuoso 2 M y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido, 0,026 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,70 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,11 (1H, d), 5,18 (2H, c), 2,76 (2H, t), 2,35 (3H, t), 2,00 (2H, quintuplete), 1,85 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 405.

**Ejemplo 9**Preparación de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-1,3-diciclopropilpropan-1,3-diona

Una mezcla de 1-ciclopropil-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona (0,446 g) y etóxido de magnesio (0,196 g) se suspendió en tetrahidrofurano seco (8 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó con agitación a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,13 ml), después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. Se añadió más cantidad de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,15 ml) y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se almacenó durante 2 días. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M, después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se extrajo tres veces con carbonato ácido de sodio acuoso y las fracciones acuosas se combinaron, se lavaron con acetato de etilo y después la fracción acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fracción ácida acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de una goma de color pardo, 0,168 g. El análisis RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) indicó que el material existía en forma de una mezcla tautomérica (aprox.1:1) de isómeros geométricos de enol δ: 18,60 (1H, s), 17,35 (1H, s), 9,32 (2H, s ancho), 8,61 (1H, s), 8,39 (1H, dd), 8,29 (2H, m), 7,72 (2H, m), 2,30 (1H, m), 1,92 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,45 (2H, m), 1,22 (4H, m), 1,06 (2H, m), 0,94 (2H, m), 0,82 (4H, m), 0,58 (2H, s a).

**Ejemplo 10**Preparación de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-3-ciclopropil-3-oxopropionitriloEtapa 1

A una suspensión agitada de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (2,0 g) en diclorometano seco (40 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió N,N-dimetilformamida (0,05 ml, catalizador) seguido de cloruro de oxalilo (1,3 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, después se evaporó a presión reducida para dar cloruro de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonilo.

Etapa 2

A una solución de 1-ciclopropil-1-oxopropionato de terc-butilo (1,53 g) en metanol seco (48 ml), en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron limaduras de magnesio (0,20 g) y tetracloruro de carbono (0,1 ml). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente hasta que el magnesio se disolvió (aprox. 3 horas). El disolvente se evaporó a presión reducida, después se añadió tolueno (aprox. 50 ml) y se evaporó a presión reducida para retirar cualquier metanol residual. Se añadió más cantidad de tolueno (30 ml) y a esto se le añadió una suspensión del producto de la Etapa 1 en tolueno (30 ml), seguido de trietilamina (1,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se evaporó a presión reducida, se añadió agua, después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, después salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite de color rojo-pardo. El aceite se disolvió en tolueno (60 ml) que contenía ácido p-toluenosulfónico (0,02 g), después se calentó a reflujo durante 3 horas con agitación, se enfrió a temperatura ambiente y después se almacenó durante 18 horas. La solución se purificó, eluyendo de una columna de sílice con acetato de etilo para dar un aceite, 1,16 g, que contenía 1-ciclopropil-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona [RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,29 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,36 (1H, dd), 7,71 (1H, m), 6,04 (1H, s), 1,79 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,08 (2H, m)] y una impureza de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina 3-carboxilato de metilo. [RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,32 (1H, m), 8,78 (1H, s), 8,39 (1H, dd), 7,71 (1H, m), 4,04 (3H, s)]. El material se usó en la Etapa 3 sin purificación adicional.

### 15 Etapa 3

El producto de la Etapa 2 (0,50 g) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) que contenía ácido acético (0,19 g) con agitación y se enfrió a 5 °C, después se añadió gota a gota una solución de N,N-dimetilformamida dimetilacetal (0,38 g) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 5 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos más y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una goma de color rojo oscuro-pardo. La goma se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo, después metanol al 10 % en acetato de etilo) para dar 1-ciclopropil-2-(1-dimetilaminometilideno)-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona en forma de una goma de color rojo oscuro, (0,33 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,26 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,26 (1H, dd), 7,65 (1H, m), 7,48 (1H, s a), 3,27(3H, s a), 2,88 (3H, s a), 2,03 (1H, s a), 0,90 (2H, s a), 0,62 (2H, s a).

### 25 Etapa 4

A una solución agitada de 1-ciclopropil-2-(1-dimetilaminometilideno)-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona (0,33 g) en etanol (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,069 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó a presión reducida y se añadió agua. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano, los extractos se combinaron, se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color rosa pálido. El sólido se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo) para dar (5-ciclopropil-isoxazo-4-il) (2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il) cetona en forma de un sólido de color beige, 0,21 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,35 (1H, m), 8,41 (1H, s), 8,36 (1H, dd), 8,15 (1H, s), 7,75 (1H, m), 2,67 (1H, m), 1,41 (2H, m), 1,28 (2H, m).

### 35 Etapa 5

El producto de la Etapa 4 (0,10 g) se disolvió en diclorometano (3 ml) que contenía trietilamina (0,1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, después salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se lavó con un poco de éter dietílico y se filtró para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 0,052 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,36 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,39 (1H, dd), 7,74 (1H, m), 2,40 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,40 (2H, m).

### Ejemplo 11

#### 45 Preparación de 2-(8-metil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

A una suspensión agitada de 2-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (0,200 g) en 1,2-dimetoxietano seco (10 ml), enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de n-butillitio (0,875 ml de una solución 1,6 M en hexanos). Después de que se completara la adición, la suspensión resultante se agitó durante 5 min a 0 °C, seguido de adición de yoduro de metilo (0,345 ml). Después, la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente, se añadió N,N-dimetilformamida seca (5 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 horas más. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 ml), después agua (2 x 10 ml). El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto requerido, 0,153 g.

55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,65 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,77 (2H, t), 3,96 (3H, s), 2,83 (2H, t), 2,43 (3H, t), 2,07 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 367.

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 11, se fabricaron los siguientes compuestos a partir de

2-(7-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona y un agente de alquilación adecuado:

- 2-(8-Bencil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de bencilo), RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,64-7,61 (3H, m), 7,31-7,21 (3H, m), 6,88 (1H, d), 5,71 (2H, s), 2,83 (2H, t), 2,43 (3H, t), 2,07 (2H, quintuplete), Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 443.
- 5 2-(8-(But-2-inil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de but-2-inilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,65 (1H, d), 6,88 (1H, d), 5,24 (2H, c), 2,84 (2H, t), 2,44 (3H, t), 2,08 (2H, quintuplete), 1,76 (3H, t), Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 405.
- 10 2-(8-(Tetrahidrofuran-2-il-metil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, (a partir de bromuro de tetrahidrofuran-2-ilmetilo, calentado a 65 °C durante 40 horas), RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,63 (1H, d), 6,87 (1H, d), 4,80 (1H, dd), 4,58-4,52 (1H, t m), 4,37 (1H, m), 3,43 (1H, dd), 3,74 (1H, dd), 2,83 (2H, t), 2,44 (2H, t), 2,07 (2H, m), 2,06-1,74 (3H, m), 0,88-0,83 (1H, m), Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 436.
- 15 2-(8-(2-Metoxietil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 2-metoxietilo, calentado a 65 °C durante 16 horas). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,63 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,77 (2H, t), 3,79 (2H, t), 3,40 (3H, s), 2,83 (2H, t), 2,44 (3H, t), 2,08 (2H, m). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 411.
- 20 2-(8-(ciclopropilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de ciclopropilmetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,66 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,40 (2H, d), 2,85 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,42 (1H, m), 0,50 (4H, m).
- 20 2-(8-(isobutil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de ciclopropilmetilo), RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,63 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,38 (2H, d), 2,85 (2H, m), 2,45 (2H, t), 2,32 (1H, m), 2,08 (2H, m), 0,96(6H, d).
- 25 2-(8-(2-fenoxietil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de cloruro de 2-fenoxietilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,25 (2H, m), 6,95 (3H, m), 6,86 (1H, d), 4,95 (2H, t), 4,36 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,06 (2H, m).
- 25 2-(8-(2-etoxietil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de cloruro de 2-etoxietilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,64 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,78 (2H, t), 3,84 (2H, t), 3,60 (2H, c), 2,85 (2H, t), 2,44 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,16 (3H, t).
- 30 2-(8-(2-feniletil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de cloruro de 2-feniletilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,30 (5H, m), 6,88 (1H, d), 4,70 (2H, m), 3,05 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,08 (2H, m).
- 35 2-(8-(2-fluorofenilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de alilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,66 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,00 (1H, m), 5,32 (1H, m), 5,15 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,44 (2H, t), 2,08 (2H, m).
- 35 2-(8-n-propil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de n-propil). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,63 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,48 (2H, t), 2,82 (2H, m), 2,45 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,00 (3H, t).
- 40 2-(8-(2-fluorofenilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de cloruro de 2-fluorofenilmetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,00 (2H, m), 6,80 (1H, d), 5,78 (2H, s), 2,80 (2H, t), 2,40 (2H, t), 2,06 (2H, m).
- 40 2-(8-(2-fluoroetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de yoduro de 2-fluoroetil). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,68 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,95-4,75 (4H, m), 2,85 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, m).
- 45 2-(8-isopropil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de isopropilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,80 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,68 (1H, d), 6,80 (1H, d), 5,86 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,45 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,68(6H, d).
- 50 2-(8-(1-metilpentil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 1-metilpent-1-ilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, d), 6,80 (1H, s a), 5,85 (1H, s a), 2,85 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,65 (3H, m), 1,80 (2H, m), 1,30-1,20 (4H, m), 0,80-0,90 (3H, m).
- 50 2-(8-ciclopentil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de ciclopentilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, s), 7,58 (1H, d), 6,82 (1H, d), 5,98 (1H, m), 2,84 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,18-2,05 (4H, m), 1,95 (2H, m), 1,70 (2H, m).

- 2-{8-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,69 (1H, d), 6,86 (1H, d), 5,50 (2H, s), 2,82 (2H, t), 2,43 (2H, t), 2,06 (2H, m), 1,35(9H, s).
- 5 2-{8-(2-fenil-2-oxo-etil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de 1-fenil-2-bromoetanona). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,80 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,69 (1H, d), 6,86 (1H, d), 5,50 (2H, s), 2,82 (2H, t), 2,43 (2H, t), 2,06 (2H, m), 1,35(9H, s).
- 2-{8-metoximetil-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de metoximetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,70 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,68 (1H, d), 6,86 (1H, d), 5,96 (2H, s), 3,52 (3H, s), 2,84 (2H, t), 2,46 (2H, t), 2,08 (2H, m).
- 10 2-{8-(carbamoilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de 2-bromoacetamida). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,18 (1H, s), 6,90 (1H, d), 4,92 (2H, s), 2,55 (4H, m), 1,95 (2H, m).
- 15 2-{8-(2,2-difluoroetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de yoduro de difluoroetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (1H, s), 7,68 (1H, d), 6,42-6,12 (1H, m), 4,95 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,46 (2H, t), 2,08 (2H, m).
- 2-{8-cianometil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de cloruro de cianometilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,60 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, d), 6,89 (1H, d), 5,40 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, m).
- 20 2-{8-(4,4-difluorobut-3-enil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 4,4-difluorobut-3-enilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,70 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,66 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,56 (2H, t), 4,35-4,20 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,55-2,40 (3H, m), 2,08 (2H, m).
- 2-{8-(3,3,3-trifluoropropil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 3,3,3-trifluoropropilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,70 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,68 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,78 (2H, m), 2,85 (2H, t), 2,65 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,08 (2H, m).
- 25 2-{8-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,70 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,68 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,24 (1H, s a), 4,75 (1H, dd), 4,58 (1H, dd), 4,15 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,50-2,40 (3H, m), 2,35-2,20 (2H, m), 2,12-1,98 (3H, m).
- 30 2-{8-(5-oxo-tetrahidrofurano-2-ilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 5-oxo-tetrahidrofurano-2-ilmetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,70 (1H, s), 7,84 & 7,78 (1H, 2 x s), 7,70 (1H, 2 x d), 6,85 (1H, 2 x d), 6,40 y 6,18 (1H, 2 x t), 4,75 y 4,50 (2H, 2 x m), 2,85-2,65 (4H, m), 2,45 (2H, m), 2,08 (2H, m).
- 35 2-{8-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-7-oxo-7,8-dihidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil}-ciclohexano-1,3-diona (a partir de bromuro de 5-metilisoxazol-3-ilmetilo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ:16,70 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,88 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,00 (1H, s), 5,75 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,44 (2H, t), 2,34 (3H, s), 2,08 (2H, m).

## Ejemplo 12

### Preparación de 2-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]ciclohexano-1,3-diona

#### Etapas: Preparación de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 40 A una mezcla agitada de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (11 g) en diclorometano (250 ml) y agua (250 ml) que contenía ácido sulfúrico (2,7 ml), nitrato de plata (0,86 g) y ácido pirúvico (10,4 ml) se le añadió persulfato amónico (12 g) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 hora. Se añadió gradualmente más cantidad de persulfato amónico (12 g), la reacción se calentó durante 30 minutos más y después se añadió gradualmente más cantidad de persulfato amónico (10 g). La mezcla se calentó durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml), los extractos se combinaron, se secaron
- 45 sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano / acetato de etilo, 4:1 en volumen) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 4,5 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,41 (1H, d), 4,51 (2H, c), 2,97 (3H, s), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 313.

#### Preparación alternativa de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 50 A una mezcla agitada de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (25 g) en tolueno (350 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (2,8 g) se le añadió estannano de tributil(1-etoxivinilo) (36 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas y después durante 2 horas más a 80 °C. La mezcla se

5 enfrió a temperatura ambiente, se lavó con una solución acuosa de fluoruro potásico [10 g, KF en agua (100 ml)], después la mezcla se filtró y la fase orgánica se separó. La solución de tolueno se lavó con agua (tres veces), después se trató con ácido clorhídrico acuoso (6 M, 250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, después salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se evaporó a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía (sílice; isohexano/ acetato de etilo; 4:1 en volumen) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 10 g, idéntico al material descrito anteriormente.

#### Etapa 2: Preparación de 7-(1-hidroxietil)-2-trifluorometil[1,8]naftiridin-3-carboxilato de etilo

10 A una solución agitada de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (3,0 g) en etanol (50 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió borohidruro sódico (0,127 g). La mezcla se agitó durante 1 hora, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml) y el extracto se lavó con salmuera (30 ml). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dejar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 2,8 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,87 (1H, s), 8,36 (1H, d), 7,73 (1H, d), 5,19 (1H, quintuplete), 4,50 (2H, c), 4,19 (1H, d), 1,64 (3H, d), 1,45 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 315.

#### 15 Etapa 3: Preparación de 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

20 A una solución agitada de 7-(1-hidroxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (2,75 g) en diclorometano seco (80 ml) se le añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (2,9 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 16 horas, se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y la fracción acuosa se separó y se extrajo de nuevo con más cantidad de diclorometano (50 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 1,44 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,77 (1H, s), 8,43 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 5,97 (1H, m), 4,50 (2H, c), 1,84 (3H, dd), 1,45 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 317.

#### Etapa 4: Preparación de ácido 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

25 A una solución agitada de 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,43 g) en etanol (100 ml) y agua (30 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,38 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 1,26 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,19 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,02 (1H, d), 6,01 (1H, m), 1,75 (3H, dd).

#### Etapa 5

35 A una solución agitada de ácido 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (0,4 g) en acetonitrilo seco (8 ml), que contenía ciclohexano-1,3-diona (0,188 g) y tamices moleculares 3A (0,2 g) se le añadió N,N'-d ciclohexilcarbodiimida (0,341 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se filtró y el filtrado se recogió. Al filtrado en agitación se le añadieron tamices moleculares 3A (0,2 g), seguido de trietilamina (0,572 ml) y cianhidrina acetona (0,030 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, tolueno: dioxano, etanol: trietilamina: agua, proporción en volumen 20:8:4:4:1) para dar la sal trietilamina del producto requerido. La sal se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (10 ml) y se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color naranja pálido, (0,265 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,61 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,89 (1H, dd), 5,95 (1H, m), 2,83 (2H, s a), 2,42 (2H, s a), 2,07 (2H, m), 1,82 (3H, dd). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 383. Por un procedimiento similar al del Ejemplo 12, Etapa 5, los siguientes compuestos se prepararon a partir de ácido 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico y los derivados de carbonilo correspondientes:

3-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,33 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,90 (1H, dd), 5,95 (2H, c d), 3,91 (1H, s a), 2,87 (1H, s a), 2,24-1,65- (6H, m), 1,83 (3H, dd). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 408.

50 5-[7-(1-Fluoro-etil)-2-trifluorometil-[1,8]naftiridin-3-carbonil]-espiro[2,5]octano-4,6-diona, goma de color naranja pálido. RMN <sup>1</sup>H, δ: 8,37 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,91 (1H, d), 5,97 (1H, c d), 2,90 (1H, s a), 2,53 (1H, s a), 2,02-1,90 (2H, m), 1,81 (3H, dd), 1,73 (1H, s a), 1,24-1,05 (2H, m), 0,73 (1H, s a); Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 409,08.

4-[7-(1-Fluoro-etil)-2-trifluorometil-[1,8]naftiridin-3-carbonil]-2-metil-2,4-dihidro-pirazol-3-ona, goma de color naranja pálido. RMN <sup>1</sup>H, δ: 8,49 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,36 (1H, s), 5,98 (1H, c d), 3,76 (3H, s), 1,84 (3H, dd).

**Ejemplo 13**Preparación de 2-[7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil-ciclohexano-1,3-dionaEtapa 1: Preparación de 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

5 Una solución agitada de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,625 g) en trifluoruro de de N,N-di(2-metoxietil)aminoazufre (1,85 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (3 x 15 ml), después agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo) para dar el  
10 producto requerido en forma de un aceite de color amarillo, 0,40 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,08 (1H, d), 4,51 (2H, c), 2,25 (3H, t), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 335

Etapa 2:

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 12, Etapa 4, se hidrolizó 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar ácido 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,26 (1H, s), 8,96 (1H, d), 8,20 (1H, d), 2,17 (3H, t).

15 Etapa 3:

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 12 , Etapa 5, se hizo reaccionar ácido 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con ciclohexano-1,3-diona para dar 2-[7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,56 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, d), 2,87 (2H, s a), 2,46 (2H, s a), 2,28 (3H, t), 2,12 (2H, quintuplete). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup>401.

**Ejemplo 14**Preparación de 2-[7-(1-metoxietil)-2-trifluorometil]-2-[1,8]-naftiridin-3-carbonil-ciclohexano-1,3-dionaEtapa 1

25 A una solución agitada de [7-(1-hidroxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,15 g) en diclorometano seco (20 ml), que contenía trietilamina (0,770 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,344 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar  
30 [7-(1-metanosulfoniloxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo, 1,2 g, que se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

35 El producto de la Etapa 1 (1,2 g) se disolvió en metanol (5 ml) con agitación a temperatura ambiente y se añadió metóxido sódico (0,31 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,48 g) a la mezcla que se agitó durante una 1 hora más. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar ácido 7-(1-metoxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3

40 A una mezcla agitada de ácido 7-(1-metoxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (0,600 g), 1,3-ciclohexanodiona (0,271 g) y tamices moleculares 3A (0,2 g) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,593 g) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora, se filtró y al filtrado se le añadieron tamices moleculares 3A adicionales (0,2 g), seguido de trietilamina (0,83 ml) y cianhidrin acetona (0,050 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se evaporó a presión  
45 reducida y el residuo se purificó por cromatografía (sílice; tolueno: dioxano, etanol: trietilamina: agua, proporción en volumen 20:8:4:4:1) para dar la sal trietilamina del producto requerido. La sal se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (8 ml) y se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, (0,190 g).  
50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,69 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,09 (1H, s), 7,87 (1H, dd), 4,76 (1H, c), 3,36 (3H, s), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,08 (2H, quintuplete), 1,56 (3H, d). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395.

**Ejemplo 15**Preparación de 2-[6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil-ciclohexano-1,3-dionaEtapa 1Preparación de 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

5 A una solución agitada de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,332 g) en tolueno (6 ml) que contenía acetato de paladio (0,023 g), fosfato potásico (0,318 g) y dicitclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (0,062 g) se le añadió ácido metilborónico (0,227 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por  
10 cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, (0,185 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, s), 7,85 (1H, d), 4,49 (2H, c), 2,86 (3H, d), 1,43 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 303.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a partir de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo y el ácido borónico correspondiente:  
15 7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido incoloro, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, s), 7,85 (1H, d), 4,50 (2H, c), 3,19 (2H, c), 1,47 (3H, t), 1,45 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 317.

7-n-butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, aceite de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, s), 7,85 (1H, d), 4,49 (2H, c), 3,17-3,14 (2H, m), 1,98 (2H, quintuplete), 1,45-1,43 (3H, m), 1,44 (3H, t), 0,98 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 345.

20 6-Fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido incoloro, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, s), 7,85 (1H, d), 4,49 (2H, c), 3,04 (2H, dd), 2,43-2,33 (1H, m), 1,44 (3H, t), 1,02(6H, d). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 345.

6-Fluoro-7-[(E)-prop-1-enil]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,67-7,58 (1H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 4,48 (2H, c), 2,09 (3H, doblete doble), 1,44 (3H, t).

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 15, Etapa 1, se hizo reaccionar  
25 5-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo con ácido metilborónico para dar 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,11 (1H, s), 8,86 (1H, s), 4,52 (2H, c), 2,71 (3H, d), 1,46(3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 303.

De forma análoga, se hizo reaccionar 7-cloro-6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo con  
30 ácido metilborónico para dar 5,7-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1H, s), 4,50 (2H, c), 2,84 (3H, d), 2,68 (3H, d), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 317.

Etapa 2Preparación de ácido 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

A una solución agitada de 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,185 g) en etanol (12 ml) que contenía agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,080 g). La mezcla se agitó durante 2 horas  
35 a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,156 g. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 14,2 (1H, s a), 9,05 (1H, s), 8,48 (1H, d), 2,75 (3H, d).

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 16, Etapa 2, se hidrolizó  
40 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar ácido 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+d<sub>4</sub>-MeOH) δ: 8,86 (1H, s), 8,76 (1H, s), 2,53 (3H, s).

De forma análoga, los siguientes compuestos se prepararon a partir de sus ésteres correspondientes:

45 Ácido 6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,01 (1H, s), 8,45 (1H, d), 2,90 (2H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 0,92 (6H, d).

Ácido 7-(ciclopropil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,92 (1H, s), 8,40 (1H, d), 2,50 (1H, m), 1,22 (4H, m).

Ácido 7-(n-butil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8: 8,77 (1H, s), 7,93 (1H, d), 3,17-3,12 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m), 1,53-1,43 (2H, m), 0,98 (3H, t).

Ácido 6-fluoro-[7-(E)estiril]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo. Ion molecular: (MH)<sup>+</sup>363.

Ácido 7-metoximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido incoloro. Ion molecular: (MH)<sup>+</sup>287.

### Etapa 3

- 5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, se hizo reaccionar ácido 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con 1,3-ciclohexanodiona para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, d), 2,85 (5H, m), 2,42 (2H, m), 2,46 (2H, s a), 2,08 (2H, c). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 369.

- 10 Por un procedimiento similar al de la Etapa 3, los siguientes compuestos se prepararon a partir de 1,3-ciclohexanodiona y los ácidos naftiridincarboxílicos correspondientes:

2-[7-Ciclopropil- 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d), 2,86-2,37 (5H, m), 2,07 (2H, quintuplete), 1,59-1,57 (2H, m), 1,29-1,24 (2H, m).

- 15 2-[7-(n-Butil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (1H, s), 7,74 (1H, d), 3,14 (2H, td), 2,78 (2H, s a), 2,47 (2H, s a), 2,07 (2H, ci), 1,87 (2H, ci), 1,52-1,43 (2H, m), 0,98 (3H, t).

6-fluoro-7-(prop-1-enil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,67 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,63-7,52 (1H, m), 6,92 (1H, d), 2,84 (2H, t), 2,42 (2H, t), 2,09-2,07 (5H, m).

- 20 De forma análoga, los siguientes compuestos se prepararon a partir de ácido 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico y las dionas correspondientes:

A partir de 8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, 3-[6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,15 (1H, s), 7,80 (1H, d), 4,90 (1H, d), 4,55 (1H, d), 2,87 (3H, d), 1,90-2,50 (4H, m).

- 25 A partir de ciclopentano 1,3-diona, 2-[6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclopentano-1,3-diona, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (1H, s), 7,82 (1H, d), 2,93 (2H, s ancho), 2,87 (3H, d), 2,58 (2H, s ancho). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 355.

- 30 A partir de 2,2,4,4-tetrametilciclohexano-1,3,5-triona, 6-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-2,2,4,4-tetrametilciclohexano-1,3,5-triona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,19 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,79 (1H, d), 2,86 (3H, d), 1,60 (6H, s), 1,30 (6H, s). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 439.

A partir de biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, 3-[6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,64 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,76 (1H, d), 3,19 (1H, t), 2,87 (1H, t), 2,85 (3H, d), 2,30-2,02 (4H, m), 1,80-1,74 (2H, m); Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395.

- 35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 3, se hizo reaccionar ácido 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con las dionas correspondientes para dar los siguientes compuestos:

2-[6-Fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,06 (1H, s), 8,19 (1H, s), 2,81 (2H, s a), 2,62 (3H, d), 2,46 (2H, s a), 2,08 (2H, c). Molecular ion: (MH)<sup>+</sup> 369.

- 40 3-[6-Fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,60 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,23 (1H, s), 3,21-3,19 (1H, m), 2,89-2,86 (1H, m), 2,63 (3H, d), 2,28-2,04 (4H, m), 2,04-1,80 (2H, m). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 395.

### Ejemplo 16

#### Preparación de 2-[6-hidroxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona

- 45 Una solución de 2-[6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona (0,080 g) en hidróxido sódico acuoso 2 M (5 ml) se calentó en un horno microondas a 150 °C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido de color pardo, 0,070 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,06 (1H, s), 10,28 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,05 (1H, d), 2,37 (2H, s a), 1,90 (2H, s a), 1,57 (2H, quintuplete).



**Ejemplo 17**Preparación de sales de 2-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-dionaProcedimiento general para preparaciones de sal

5 A una solución de 2-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona (0,030 g) en un disolvente seco (aprox. 0,5 ml) se le añadió una base adecuada (1 equivalente). La solución formada se dejó evaporar durante 72 horas para proporcionar la sal requerida.

Ejemplos de sales preparadas:

- Sal trietilamina (diclorometano como disolvente); sólido de color amarillo pálido.  
 Sal sódica (a partir de metóxido sódico en metanol); sólido incoloro.  
 10 Sal de magnesio (a partir de óxido de magnesio en metanol); sólido incoloro.  
 Sal de calcio (a partir de óxido de calcio en metanol); sólido incoloro.

**Ejemplo 18**Preparación de 2-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-3-oxo-ciclohex-1-enil éster del ácido isobutírico

15 A una solución agitada de 2-(7-etoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (Ejemplo 2,0,38 g) en diclorometano seco (8 ml), que contenía trietilamina (0,28 ml), se le añadió cloruro de isobutirilo (0,107 g) a 0 °C.

La mezcla se agitó durante 16 horas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar el producto requerido, 0,29 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,68 (2H, c), 2,78 (2H, t), 2,60 (1H, m), 2,51 (2H, t), 2,16 (2H, quintuplete), 1,47 (3H, t), 1,13 (6H, d). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 451.

20 Por un procedimiento similar, los siguientes compuestos se prepararon a partir de 2-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona y el cloruro de ácido correspondiente:

25 2-(6-Fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-3-oxo-ciclohex-1-enil éster del ácido isobutírico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (1H, s), 7,82 (1H, d), 2,85 (3H, d), 2,65 (1H, t), 2,50 (2H, t), 2,15 (2H, quintuplete), 1,16 (6H, d). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 439.

2-(6-Fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-3-oxo-ciclohex-1-enil éster del ácido, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (1H, s), 7,80 (1H, d), 2,84 (3H, d), 2,78 (2H, t), 2,48 (2H, t), 2,40 (2H, t), 2,12 (2H, quintuplete), 1,25 (10H, s a), 0,82 (3H, t).

30 2-(6-Fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-3-oxo-ciclohex-1-enil éster del ácido 2,2-dimetilacético, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (1H, s), 7,84 (1H, d), 2,85 (3H, d), 2,78 (2H, t), 2,50 (2H, t), 2,15 (2H, quintuplete), 1,20 (9H, s). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 453.

**Ejemplo 19**Preparación de 2-[2(metoximetil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona

35 A una suspensión agitada de ácido 2(metoxietil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (0,34 g) en acetonitrilo seco (1,4 ml) se le añadió 4-nitrofenol (0,166 g), seguido de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,270 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se añadieron tamices moleculares 3A (aprox. 100 mg), después se añadió ciclohexano-1,3-diona (0,134 g), seguido de trietilamina seca (0,30 g) y cianhidrin acetona (0,005 g). La mezcla se agitó durante 18 horas más, se filtró, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto requerido (0,045 g) en forma de una goma.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (1H, d), 8,00 (1H, s), 7,85 (1H, d), 4,88 (2H, s), 3,25 (3H, m), 2,85-2,45(6H, m).

**Ejemplo 20**Preparación de 2-[2-clorodifluorometil-7-metil [1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona

45 A una suspensión agitada de ácido 2-clorodifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico (0,25 g) en diclorometano seco (10 ml) que contenía NN-dimetilformamida (1 gota, catalizador) se le añadió cloruro de oxalilo (0,14 g) a temperatura ambiente. La solución de color verde se agitó durante 1 hora, se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color verde. El sólido se disolvió con agitación en acetonitrilo seco (10 ml) y se añadieron ciclohexano-1,3-diona (0,12 g) y trietilamina seca (0,38 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió más cantidad de trietilamina (0,26 ml), seguido de cianhidrin acetona (2 gotas, catalizador). La mezcla se agitó durante 18 horas, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso diluido, después se extrajo con acetato

de etilo (3 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar una goma de color pardo. La goma se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto requerido en forma de una espuma de color amarillo, 0,12 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,70 (1H, s), 8,12-8,14 (1H, d), 8,00 (1H, s), 7,50-7,52 (1H, d), 2,88 (3H, s), 2,82-2,86 (2H, t), 2,40-2,44 (2H, t), 2,04-2,08 (2H, m).

### Ejemplo 21

#### Preparación de 2-[6-fluoro-2-metoxidifluorometil]-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona

##### Etapa 1

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 1, se hicieron reaccionar 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4,4-difluoro-4-yodoacetato de etilo para dar 2-difluoriodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo. , RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,46-4,52 (2H, c), 2,84 (3H, d), 1,44-1,50 (3H, t).

##### Etapa 2

#### Preparación de 2-[6-fluoro-2-(metoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

A una solución en agitación de 2-difluoriodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,64 g) en metanol seco (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió tetrafluoroborato de plata (1,17 g). El matraz de reacción se cubrió con una lámina de aluminio para proteger el contenido de la luz y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en amoniaco acuoso diluido, se filtró, se evaporó a presión reducida para retirar el exceso de metanol y después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (tres veces), los extractos se combinaron y se lavaron con agua, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se solidificó parcialmente cuando se almacenó, 1,20 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,44-4,50 (2H, c), 3,80 (3H, s), 2,83 (3H, d), 1,42-1,46 (3H, t).

Por un procedimiento similar, los siguientes compuestos se fabricaron a partir de 2-difluoriodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo y el alcohol adecuado:

6-Fluoro-2-(etoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,42-4,48 (2H, c), 4,16-4,22 (2H, c), 2,82 (3H, d), 1,40-1,44 (3H, t), 1,34-1,38 (3H, t).

6-Fluoro-2-(2-metoxietoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,44 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,42-4,48 (2H, c), 4,24-4,28 (2H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 3,38 (3H, s), 2,82 (3H, d), 1,40-1,44 (3H, t). RMN <sup>19</sup>F (CFCCl<sub>3</sub> como patrón): -119, 7ppm y -71,7 ppm.

6-Fluoro-7-metil-2-[(tetrahidrofurano-3-il-metoxi)-difluorometil]-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, aceite de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, s), 7,80 (1H, d), 4,48 (2H, c), 4,12 (2H, m), 4,04 (1H, m), 3,80 (3H, m), 2,86 (3H, d), 2,65 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,43 (3H, t).

6-Fluoro-2-(1-metiletoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,84-4,90 (1H, m), 4,42-4,48 (2H, c), 2,84 (3H, d), 1,40-1,46 (3H, t), 1,36-1,40(6H, d). RMN <sup>19</sup>F (CFCCl<sub>3</sub> como patrón): -120,0 ppm y -69,1 ppm

##### Etapa 3

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, Etapa 5, se hidrolizó 6-fluoro-2-metoxidifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar ácido 6-fluoro-2-metoxidifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+ 1 gota de d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,52 (1H, s), 7,83 (1H, d), 3,78 (3H, s), 2,80 (3H, d).

Por un procedimiento similar, los siguientes ácidos carboxílicos se fabricaron a partir de sus ésteres de naftiridina correspondientes:

Ácido 2-(etoxidifluorometil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,50 (1H, s), 7,83 (1H, d), 4,16-4,22 (2H, c), 2,82 (3H, d), 1,36-1,40 (3H, t).

Ácido 6-fluoro-2-(2-metoxietoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+ 1 gota de d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,56 (1H, s), 7,78-7,80 (1H, d), 4,28-4,34 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 3,40 (3H, s), 2,84 (3H, d).

Ácido 6-fluoro-7-metil-2-[(tetrahidrofurano-3-il-metoxi)-difluorometil]-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,56 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,20-4,24 (1H, m), 3,96-4,02 (2H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 2,84 (3H, d), 2,08-2,16 (1H, m), 1,72-1,82 (1H, m).

Ácido 6-fluoro-2-(1-metiletoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 1 gota de d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,60 (1H, s), 7,82-7,84 (1H, d), 4,90-4,96 (1H, m), 2,84 (3H, d), 1,38-1,40 (6H, d).

#### Etapa 4

5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, Etapa 6, se hizo reaccionar ácido 6-fluoro-2-metoxidifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con ciclohexano-1,3-diona para dar 2-[6-fluoro-2-(metoxidifluorometil)-7-metil [1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, p.f. 143-146 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,6 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,71 (1H, d), 3,68 (3H, s), 2,84-2,80 (5H, m), 2,38-2,42 (2H, t), 2,02-2,10 (2H, m).

10 Por un procedimiento similar, los siguientes compuestos se fabricaron a partir de ciclohexano-1,3-diona y el ácido naftiridincarboxílico correspondiente:

2-[2-(Etoxidifluorometil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, p.f. 168-170 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,7 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,70-7,72 (1H, d), 4,06-4,12 (2H, c), 2,78-2,84 (5H, m), 2,38-2,42 (2H, t), 2,02-1,24-1,28 (3H, t), 2,08 (2H, m).

15 2-[6-Fluoro-2-(2-metoxietoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, p.f. 156-158 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,94 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,71 (1H, d), 4,12-4,14 (2H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,78-2,84 (5H, m), 2,36-2,40 (2H, t), 2,02-2,08 (2H, m).

20 2-[6-Fluoro-7-metil-2-[(tetrahidrofurano-3-il-metoxi)-difluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color pardo pálido, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 451, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,8 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,70-7,72 (1H, d), 3,90-4,12 (2H, m), 3,70-3,86 (3H, m), 3,52-3,56 (1H, m), 2,80-2,86 (5H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,39-2,43 (2H, t), 1,98-2,10 (3H, m), 1,58-1,66 (1H, m).

2-[6-Fluoro-2-(1-metiletoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil]-ciclohexano-1,3-diona, sólido de color amarillo, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 409, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,8 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,71 (1H, d), 4,76-4,82 (1H, m), 2,78-2,84 (5H, m), 2,38-2,42 (2H, t), 2,02-2,08 (2H, m), 1,25-1,29 (6H, d).

25 De forma análoga, se hizo reaccionar ácido (2-metoxi-1,1-difluoroetil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico con biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona para dar 3-[6-fluoro-2-(2-metoxi-1,1-difluoroetil)-7-metil [1,8]-naftiridin-3-carbonil]-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona, sólido de color amarillo, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 421, p.f. 177-180 °C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,7 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,73 (1H, d), 4,20-4,45 (2H, m ancho); 3,50 (3H, s), 3,14-3,18 (1H, triplete ancho), 2,82-2,86 (4H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,00-2,16 (2H, m), 1,70-1,76 (2H, m).

#### Ejemplo 22

##### 30 Preparación de 2-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-8-oxi-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona

A una solución agitada de 2-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclohexano-1,3-diona (0,150 g) en diclorometano (10 ml) que contenía complejo urea-peróxido de hidrógeno (0,166 g, peróxido al 30 % en peso), a temperatura ambiente, se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,074 ml). La mezcla de reacción comenzó a reflujo con la adición del anhídrido y se dejó en agitación durante 3 horas más. La mezcla se lavó con agua (50 ml), después salmuera (50 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía (sílice; tolueno/dioxano/etanol/trietilamina/agua, 20:8:4:4:1 en volumen) para dar el producto requerido en forma de la sal de trietilamina. La sal se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 x 5 ml), agua (1 x 5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y después se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido, 0,027 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,41 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,37 (1H, d), 2,85 (2H, t), 2,73 (3H, d), 2,41 (2H, t), 2,07 (2H, quintuplete).

##### Preparación de 4,4-difluoro-5-metoxi-3-oxopentanoato de metilo

A una solución agitada de N,N-diisopropilamina seca (1,31 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de n-butillitio (5,2 ml, 2,5 M en hexano) durante 5 minutos a -40 °C. Después de que se completara la adición, la temperatura de reacción se dejó aumentar lentamente a 0 °C, después la mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de acetato de etilo seco (1,14 g) en tetrahidrofurano (2 ml) durante 2 minutos. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 2,2-difluoro-3-metoxipropionato de metilo (1,0 g) en tetrahidrofurano seco (2 ml) durante 5 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, después se dejó que llegara a temperatura ambiente, se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M, después salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite incoloro, 1,39 g, que contenía una mezcla de 4,4-difluoro-5-metoxi-3-oxopentanoato de metilo y algo de acetoacetato de etilo. El producto se usó sin purificación adicional.

El análisis RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto requerido existía en forma de una mezcla de formas enol y ceto: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: forma enol 12,0 (1H, s), 5,58 (1H, s) y forma ceto 3,72 (2H, s).

Por un procedimiento similar, se hizo reaccionar difluoroyodoacetato de etilo con acetato de etilo para dar 4,4-difluoro-4-yodoacetoacetato de etilo, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : forma enol 12,0 (1H, s), 5,50 (1H,s) y forma ceto 3,82 (2H,s).

#### Preparación de ácidos intermedios

##### 5 Preparación de ácido 2-difluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

Una mezcla de 2-amino-piridin-3-carboxaldehído (2,0 g), difluoroacetoacetato de etilo (2,7 g) y piperidina (1,58 ml) en etanol (5 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un horno microondas con agitación durante 10 minutos a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con una mezcla de etanol y agua (3:1 en volumen, 50 ml) y después se añadió hidróxido de litio hidrato (2,0 g). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida para retirar la mayor parte del etanol, después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso. El producto requerido se filtró de la solución y se succionó a sequedad para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 2,5 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,10 (1H, dd), 8,77 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,31 (1H, s).

15 Pro un procedimiento similar al de la preparación de ácido 2-difluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, se fabricaron los siguientes ácidos naftiridin-3-carboxílicos a partir de 2-amino-piridin-3-carboxaldehído y los cetoésteres correspondientes:

A partir de acetoacetato de etilo, ácido 2-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo pálido, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,10 (1H, dd), 8,77 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,31 (1H, s).

20 A partir de 3-oxo-4,4,5,5,5-pentafluoropentanoato de metilo, ácido 2-pentafluoroetil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,32 (1H, m), 9,13 (1H, s), 8,72 (1H, m), 7,89 (1H, m).

##### Preparación de ácido 7-isopropoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

25 Se añadió hidruro sódico (0,16 g, dispersión al 60 % en aceite mineral) a propan-2-ol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para generar una solución de propan-2-óxido sódico. A ésta, se le añadió 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,612 g), después la mezcla se cerró herméticamente en un tubo y se calentó con agitación en un horno microondas a 130 °C durante 10 minutos. La mezcla se evaporó a presión reducida, se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 0,52 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 9,33 (1H, s), 8,89 (1H, d), 7,63 (1H, d), 6,05 (1H, septuplete), 1,83 (3H, d).

30 Por un procedimiento similar, los siguientes ácidos 7-alcoxinaftiridin-3-carboxílicos se prepararon a partir de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo y el alcóxido/alcohol correspondiente:

Ácido 7-(2-metoxietoxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, usando 2-metoxietanol. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 14,0 (1H, s a), 9,00 (1H, s), 8,55 (1H, d), 7,40 (1H, d), 4,65 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,35 (3H, s).

35 Ácido 7-aliloxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, usando alcohol de alilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1H, s), 7,94 (1H, d), 6,90 (1H, d), 5,87-5,78 (1H, m), 5,12-5,16 (1H, m), 5,00 (1H, m), 4,80 (2H, m).

Ácido 7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroetanol. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 9,10 (1H, s), 8,70 (1H, d), 7,58 (1H, d), 5,28 (2H, c).

##### Preparación de ácido 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

###### Etapa 1

##### 40 Preparación de 2-amino-5-cloropiridin-3-carboxaldehído

Una mezcla de 2-amino-3-carboxaldehído (10,00 g) y N-clorosuccinimida (11,54 g) en diclorometano (300 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. El sólido que precipitó se filtró de la solución, se lavó con acetonitrilo y se succionó a sequedad para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 10,05 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,83 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,78 (1H, d).

###### 45 Etapa 2

##### Preparación de 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

50 Una mezcla de 2-amino-5-cloropiridin-3-carboxaldehído (2,34 g), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (2,19 ml) en etanol (3 ml) que contenía piperidina (1,5 ml) se cerró herméticamente en un tubo y se calentó con agitación en un horno microondas a 130 °C durante 10 minutos. El sólido que se había formado se filtró de la solución, se lavó con etanol y se succionó a sequedad para dar el producto requerido, 2,70 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,21 (1H, d), 8,68 (1H, s),

8,33 (1H, d), 4,50 (2H, c), 1,45 (3H, t).

### Etapa 3

5 A una suspensión agitada de 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (2,50 g) en etanol (60 ml) y agua (30 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,800 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el precipitado se filtró de la solución y se succionó a sequedad para dar ácido 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido, 1,90 g. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 14,27 (1H, s), 9,33 (1H, d), 9,10 (1H, s), 8,92 (1H, d).

### Preparación de ácido 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

10 A una suspensión agitada de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,57 g) en propan-2-ol (15 ml) que contenía agua (7,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,16 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 minutos para producir una solución que se agitó durante 1 hora más, dejando que la mezcla se enfriara gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el producto requerido que precipitó en forma de un sólido incoloro, 0,45 g, se filtró de la solución y se succionó a sequedad. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,21 (1H, s), 8,79 (1H, d), 8,00 (1H, d).

15 Preparación de ácido 7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

### Etapa 1

### Preparación de 7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

20 Una suspensión de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,57 g) en etanol (2 ml) que contenía morfolina (0,711 ml) se cerró herméticamente en un tubo, se calentó con agitación en un horno microondas a 140 °C durante 20 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar el producto requerido, 0,45 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,14 (1H, d), 4,44 (2H, c), 3,92 (4H, m), 3,84 (4H, m), 1,42 (3H, t).

25 Por un procedimiento similar, se calentó 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo en N,N-dimetilformamida con 2,2,2-trifluoroetilamina para dar 6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, s), 7,69 (1H, d), 5,75 (1H, s ancho), 4,61-4,52 (2H, m), 4,47 (2H, c), 1,44 (3H, t).

Los siguientes compuestos se fabricaron por un procedimiento similar:

30 A partir de 3,3-difluoroazetidina, 6-fluoro-7-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (1H, s), 6,62 (1H, d), 4,82 (4H, td), 4,45 (2H, c), 1,42 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 380.

A partir de 3-metoxiazetidina, 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (1H, s), 7,48 (1H, d), 4,68 (2H, m), 4,42 (5H, m), 3,37 (3H, s), 1,40 (3H, t).

35 Los siguientes compuestos se fabricaron por un procedimiento similar, agitando 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo en N,N-dimetilformamida con la amina correspondiente (o el clorhidrato de amina y un equivalente de trietilamina) a temperatura ambiente durante 20 minutos.

A partir de clorhidrato de ciclopropilamina, 7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, s), 7,52 (1H, d), 5,70 (1H, s a), 4,42 (2H, c), 3,26 (1H, m), 1,42 (3H, t), 1,02 (2H, m), 0,68 (2H, m).

40 A partir de clorhidrato de metilamina, 6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (1H, s), 7,51 (1H, s), 5,64 (1H, s a), 4,45 (2H, c), 3,31 (3H, d), 1,42 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 318.

A partir de clorhidrato de etilamina, 7-etilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,41 (1H, s), 7,52 (1H, d), 5,53 (1H, s ancho), 4,44 (2H, c), 3,86-3,79 (2H, m), 1,42 (3H, t), 1,36 (3H, t).

45 A partir de clorhidrato de dimetilamina, 7-(dimetilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (1H, s), 7,53 (1H, d), 4,43 (2H, c), 3,43 (6H, d), 1,42 (3H, t).

A partir de clorhidrato de dietilamina, 7-(dietilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (1H, s), 7,50 (1H, d), 4,45 (2H, c), 3,80 (4H, c), 1,40 (3H, t), 1,30 (6H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 360

50 A partir de N-metiletilamina, 6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,39 (1H, s), 7,52 (1H, d), 4,43 (2H, c), 3,82 (2H, cuadruplete de dobletes), 3,39 (3H, d), 1,42 (3H, t), 1,32

(3H, t).

A partir de 2-metoxietilamina, 6-fluoro-7-(2-metoxietilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1H, s), 7,54 (1H, d), 6,02 (1H, s ancho), 4,44 (2H, c), 3,99 (2H, c), 3,66 (2H, t), 3,42 (3H, s), 1,42 (3H, t).

- 5 A partir de (2-metoxietil)metilamina, 6-fluoro-7-((2-metoxietil)metilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,44 (1H, s), 7,59 (1H, d), 4,48 (2H, c), 4,04 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,51 (3H, d), 3,39 (3H, d), 1,46 (3H, t).

A partir de morfolina, 6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 4,45 (2H, c), 3,99 (2H, t), 3,87 (2H, t), 1,42 (3H, t).

- 10 A partir de propargilamina, 6-fluoro-7-propargilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Ion molecular:  $(\text{MH})^+$  314.

## Etapa 2

- 15 El producto de la Etapa 1 (0,42 g) se suspendió en etanol (15 ml) que contenía agua (7,5 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,105 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,35 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 8,66 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,48 (1H, d), 3,78 (4H, m), 3,67 (4H, m).

## Preparación de ácido 7-fenoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

- 20 Etapa 1

### Preparación de 7-fenoxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 25 Una mezcla de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,608 g) en acetonitrilo (4 ml) que contenía fenol (0,184 g) y carbonato de cesio (0,975 g) se cerró herméticamente en un tubo, se calentó con agitación en un horno microondas a 130 °C durante 15 minutos y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar el producto requerido, 0,55 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,66 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,46 (2H, t), 7,40 (1H, d), 7,31-7,27 (3H, m), 4,46 (2H, c), 1,43 (3H, t).

## Etapa 2

- 30 El producto de la Etapa 1 (0,515 g) se suspendió en etanol (7,5 ml) que contenía agua (2,5 ml) y se añadió hidróxido de litio (0,12 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido, 0,42 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 8,60 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,30-7,00 (5H, m).

## Preparación de ácido 7-6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

- 35 Etapa 1

### Preparación de 7-(6-fluoropiridil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 40 Una mezcla de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,400 g) en tolueno (6 ml) que contenía ácido 6-fluoropiridil-3-borónico (0,282 g), fosfato potásico (0,422 g), acetato de paladio (0,015 g) y dicitclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (0,054 g) se agitó, se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,33 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,07 (1H, d), 8,90 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 4,50 (2H, c), 1,46 (3H, t).

## Etapa 2

- 45 El producto de la Etapa 1 (0,300 g) se suspendió en propan-2-ol (15 ml) que contenía agua (7,5 ml) y se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,160 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 0,28 g. RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 9,23 (1H, d), 9,17 (1H, s), 8,95 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,60 (1H, d).

50

Preparación de ácido 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílicoEtapa 1Preparación de 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

5 A una solución de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,304 g) en tolueno (6 ml) que contenía agua (0,25 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (0,012 g), fosfato potásico (0,425 g), ácido metil borónico (0,090 g) y dicitclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfano (0,041 g). La mezcla se agitó, se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml), y después se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo / hexano) para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,090 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1H, s), 8,23 (1H, d), 7,59 (1H, s), 4,49 (2H, c), 2,89 (3H, s), 1,45 (3H, t).

Etapa 2

15 A una suspensión de 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,300 g) en etanol (15 ml) que contenía agua (7,5 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,126 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido, un sólido de color amarillo pálido, 0,27 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,51 (1H, d), 2,80 (3H, s).

Preparación de ácido 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]naftiridin-3-carboxílicoEtapa 1

20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 15, Etapa 1, se hizo reaccionar 6-bromo-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo con ácido metil borónico para dar 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,14 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,08 (1H, d), 4,48 (2H, c), 2,62 (3H, s), 1,44 (3H, t).

Etapa 2

25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 2, se hidrolizó 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo con hidróxido de litio para dar ácido 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,19 (1H, d), 9,03 (1H, s), 8,47 (1H, d), 2,80 (3H, s).

Preparación de ácido 2-(2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridin-3-carboxílicoEtapa 1Preparación de 2-amino-6-trifluorometilpiridin-3-carboxilato de metilo

35 Una mezcla de 2-bromo-6-trifluorometilpiridin-3-carboxilato de metilo (2,00 g), carbonato de cesio (3,40 g), acetato de paladio (0,080 g), benzofenona imina (1,4 ml) y 4,5-bis-difenilfosforanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,31 g) en dioxano (5 ml) se calentó con agitación a 150 °C en un recipiente cerrado herméticamente, en un horno microondas durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 x 20 ml), después salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,850 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (1H, d), 6,98 (1H, d), 3,92 (3H, s).

Etapa 2Preparación de 2-amino-3-hidroximetil-6-trifluorometilpiridina

45 A una solución agitada de 2-amino-6-trifluorometilpiridin-3-carboxilato de metilo (0,220 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 0 °C, se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0,500 ml, 2 M). La mezcla se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), después se añadió agua (0,50 ml) seguido de hidróxido sódico acuoso (0,200 ml, 2 M). La mezcla se secó añadiendo sulfato de magnesio, se filtró, el material insoluble se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,190 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,44 (1H, d), 6,96 (1H, d), 5,40 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,03 (1H, s).

Etapa 3Preparación de 2-amino-6-trifluorometilpiridin-3-carboxaldehído

A una solución de 2-amino-3-hidroximetil-6-trifluorometilpiridina (0,190 g) en cloroformo (10 ml) se le añadió dióxido de manganeso (0,348 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El material insoluble se filtró de la solución, se lavó con acetato de etilo y el filtrado combinado se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 0,18 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,95 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,10 (1H, d).

#### 5 Etapa 4

##### Preparación de 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-amino-6-trifluorometilpiridina -3-carboxaldehído (0,170 g), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (0,131 ml) en etanol (3 ml) que contenía piperidina (0,089 ml), se cerró herméticamente en un tubo y se calentó con agitación a 130 °C durante 20 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, hexano/ acetato de etilo) para dar 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido incoloro, (0,065 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1H; s), 8,62 (1H, d), 8,05 (1H, d), 4,51 (2H, c), 1,46 (3H, t).

#### Etapa 5

15 A una solución de 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1,50 g) en etanol (50 ml) que contenía agua (25 ml), se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,56 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M, el precipitado se filtró de la solución y se succionó a sequedad para dar el producto requerido en forma de un sólido incoloro, 1,15 g. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,33 (1H, s), 9,09 (1H, d), 8,38 (1H, d).

##### Preparación de ácido 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

#### 20 Etapa 1

##### Preparación de 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo

Se hizo reaccionar 2-amino-6-trifluorometilpiridin-3-carboxaldehído con acetoacetato de metilo para dar 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,87 (1H, d), 4,03 (3H, s), 3,10 (3H, s).

25 Por un procedimiento similar al de la Etapa 1, se hizo reaccionar 2-amino-6-trifluorometilpiridin-3-carboxaldehído con los siguientes cetoésteres para dar los ésteres de [1,8]-naftiridina correspondientes:

A partir de 4-metoxiacetoacetato de metilo, 2-(metoximetil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo, en forma de un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,73 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,90 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,45 (3H, s).

30 A partir de 4-oxopentanoato de etilo, 2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,86 (1H, d), 4,49 (2H, c), 3,43 (2H, c), 1,48 (3H, t), 1,45 (3H, t).

35 A partir de 4-(metanosulfonil-N-metilamino)-3-oxobutirato de metilo, 2-(metanosulfonil-N-metilaminometil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,75 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,90 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,45 (3H, s).

#### Etapa 2

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 2, se hidrolizó 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo con hidróxido de litio para dar ácido 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 13,74 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,94 (1H, d), 8,13 (1H, d), 2,96 (3H, s).

40 Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar a partir de sus ésteres correspondientes:

Ácido 2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,98 (1H, s), 8,84 (1H, d), 8,13 (1H, d), 3,24 (2H, c), 1,24 (3H, t).

Ácido 2-etil-6-fluoro-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,99 (1H, s), 8,42 (1H, d), 3,04 (2H, c), 1,31 (3H, t).

45 Ácido 7-metoximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo. Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 288

Ácido 2-clorodifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido incoloro, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,66 (1H, s), 8,19-8,21 (1H, d), 7,52-7,54 (1H, d), 2,88 (3H, s).

Ácido 2-(metanosulfonil-N-metilaminometil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:



- 9,00 (1H, s), 8,90 (1H, d), 8,10 (1H, d), 4,90 (2H, s), 3,30 (3H, s).
- Ácido 2-difluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido incoloro, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) 8,66 (1H, s), 8,19-8,21 (1H, d), 7,52-7,54 (1H, d), 2,88 (3H, s).
- 5 Ácido 2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,05 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,60 (1H, t), 2,68 (3H, t).
- Ácido 2-pentafluoroetil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,94 (1H, s), 8,35 (1H, d), 2,30 (3H, d).
- Ácido 2-metoximetil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,76 (1H, s), 8,30 (1H, d), 4,86 (2H, s), 3,22 (3H, s), 2,64 (3H, d).
- 10 Ácido 7-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1H, s), 8,22 (1H, d), 4,84 (4H, t).
- Ácido 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,65 (1H, s), 8,05 (1H, d), 4,50 (2H, s), 4,34 (1H, m), 4,15 (2H, s), 3,24 (3H, s). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 346.
- 15 Ácido 7-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,14 (1H, d),
- Ácido 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,14 (1H, d),
- 20 Ácido 7-(Ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,06 (1H, d), 3,10-3,06 (1H, m), 0,86-0,82 (2H, m), 0,71-0,67 (2H, m).
- Ácido 6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 290.
- Ácido 7-etilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, s), 8,16 (1H, t), 7,97 (1H, d), 3,51 (2H, quintuplete), 1,17 (3H, t).
- 25 Ácido 7-dimetilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,63 (1H, s), 7,96 (1H, d), 3,26 (6H, s).
- Ácido 7-dietilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 8,07 (1H, d), 3,65 (4H, c), 1,19 (6H, t).
- Ácido 6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 8,07 (1H, d), 3,68 (2H, cuadruplete de dobletes), 3,22 (3H, d), 1,18 (3H, t).
- 30 Ácido 6-fluoro-7-metoxietilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 8,19 (1H, t), 8,01 (1H, d), 3,65 (2H, c), 3,53 (2H, t), 3,23 (3H, s).
- Ácido 6-fluoro-7-((2-metoxietil)metilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,18 (1H, s), 8,6 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,08 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, d).
- 35 Ácido 6-fluoro-7-(morfolín-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,05 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,17 (1H, d), 3,77-3,76 (4H, m), 3,72-3,70 (4H, m).
- Ácido 6-fluoro-7-propargilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo. Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 314.
- Ácido 6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetoxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (1H, s), 8,35 (1H, d), 4,75 (2H, c), 2,43 (3H, d).
- 40 Ácido 2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+ 1 gota de d<sub>6</sub>-DMSO) 8,49 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,34-4,42 (2H, t), 3,55 (3H, s), 2,82 (3H, d).
- Ácido 7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,99 (1H, s), 8,42 (1H, d), 3,04 (2H, c), 1,31 (3H, t).
- Ácido 6-fluoro-7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,02 (1H, s), 8,46 (1H, d), 3,59-3,49 (1H, m), 1,33 (6H, d).
- 45 Ácido 6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido incoloro, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,01

(1H, s), 8,45 (1H, d), 2,90 (2H, m), 2,26-2,19 (1H, m), 0,92 (6H, d). Ion molecular: (MH)+317.

Ácido 7-n-butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,77 (1H, s), 7,93 (1H, d), 3,17-3,12 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m), 1,53-1,43 (2H, m), 0,98 (3H, t).

5 Ácido 6-fluoro-7-[(E)-prop-1-enil]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,95 (1H, s), 8,45 (1H, d), 7,38-7,29 (1H, m), 7,89-7,85 (1H, m), 2,01 (3H, doblete doble).

Ácido 6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,00 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,55-8,53 (1H, m), 7,96-7,94 (1H, m), 7,76-7,74 (1H, m).

Ácido 6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,05 (2H, d), 3,95 (3H, s).

10 Ácido 6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,00 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,16-8,18 (2H, m), 7,42-7,44(2H, m).

Ácido 5-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,14 (1H, d), 8,84 (1H, s), 8,55-8,53 (1H, m), 8,43 (1H, doblete doble), 4,87 (2H, s), 3,28 (3H, s).

#### Preparación de ácido 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

##### 15 Etapa 1

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 5, Etapa 1, se oxidó 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar 6-fluoro-7-metil-8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-1-óxido-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1H, s), 7,48 (1H, d), 4,50 (2H, c), 2,72 (3H, d), 1,46 (3H, t)

##### 20 Etapa 2

#### Preparación de 6-fluoro-7-hidroximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etilo

25 A una solución agitada de 6-fluoro-7-metil-8-oxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-1-óxido-3-carboxilato de etilo (2,00 g) en diclorometano seco (20 ml), a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,6 ml). Durante la adición, la mezcla se fue calentando gradualmente hasta que con el tiempo comenzó a reflujo. La reacción se calentó a 40 °C durante 6 horas, después se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (30 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice; hexano / acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 0,800 g, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1H, s), 7,94 (1H, d), 5,12 (2H, s ancho), 4,51 (2H, c), 4,07 (1H, s ancho), (1,46, 3H, t).

##### 30 Etapa 3

#### Preparación de 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etilo

35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 12, Etapa 3, se hizo reaccionar 6-fluoro-7-hidroximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo con trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre para dar el producto requerido, en forma de un sólido de color pardo pálido, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1H, s), 8,03 (1H, d), 5,83 (2H, doblete doble), 4,51 (1H, c), 1,45 (3H, t).

##### Etapa 4

40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 2, se hidrolizó 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar el producto requerido en forma de un sólido de color blanquecino, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1H, s), 8,14 (1H, d), 5,83 (2H, doblete doble).

#### Preparación de ácido 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxílico

##### Etapa 1

#### Preparación de 7-acetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

45 A una solución agitada de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo (3,00 g) en tolueno seco (20 ml), que contenía estannano de tri-n-butyl(1-etoxivinilo) (5 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfan)paladio (II) (0,70 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. El análisis de la muestra de reacción por CL-EM mostró que la formación del intermedio requerido 7-(1-etoxivinil)naftiridina se había completado. La mezcla de reacción se trató con ácido sulfúrico acuoso 2 M (10 ml) y se recalentó a reflujo durante 10 minutos para

5 formar la 7-acetilnaftiridina requerida. La mezcla se pasó a través de una capa de sílice y el filtrado se recogió. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color pardo que solidificó parcialmente. El material se cristalizó en éter dietílico / hexano para proporcionar el producto requerido (0,50 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,75 (1H, s), 8,10 (1H, d), 4,50 (2H, c), 2,92 (3H, s), 1,45 (3H, t). Se obtuvo adicionalmente el producto requerido ligeramente menos puro (0,4 g) en forma de un segundo cultivo de los licores de cristalización durante el almacenamiento.

### Etapa 2

Preparación de 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 13, Etapa 1, una mezcla de 7-acetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo y trifluoruro de N,N-di(2-metoxietil)aminoazufre se hizo reaccionar a 50 °C durante 2 horas para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1H, s), 8,08 (1H, d), 4,51 (2H, c), 2,25 (3H, t), 1,46 (3H, t); Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 353.

### Etapa 3

15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1, Etapa 2, se hidrolizó 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo para dar el ácido carboxílico de naftiridina requerido en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,15 (1H, s), 8,80 (1H, d), 2,20 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 325.

Preparación alternativa de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

### Etapa 1

20 Preparación de N-(5-fluoro-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida

25 A una solución agitada de 2-amino-5-fluoropiridina (50,0 g, disponible en el mercado) y trietilamina (93 ml) en diclorometano (600 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (56 ml) a temperatura ambiente. La suspensión que se formó, se agitó durante 3 horas, se almacenó durante 18 horas, después se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un aceite de color pardo, 86 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (1H, dd), 8,10 (1H, d), 8,00 (1H, s a), 7,42 (1H, m), 1,30 (9H, s).

30 Por un procedimiento similar, se preparó N-(6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida a partir de 2-amino-6-metilpiridina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02-8,04 (1H, d), 7,95 (1H, s ancho), 7,54-7,60 (1H, t), 6,86-6,88 (1H, d), 2,44 (3H, s), 1,31(9H, s). De forma análoga, se preparó N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida a partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (1H, dd), 7,95 (1H, s ancho), 7,35 (1H, t), 2,44 (3H, d), 1,32(9H, s).

### Etapa 2

Preparación de N-(5-fluoro-3-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida

35 A una solución agitada de N-(5-fluoro-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida (39,2 g) en éter dietílico seco (1200 ml), en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota t-butillitio en hexanos (1,7 M, 300 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se añadió N,N-dimetilformamida seca (160 ml), la suspensión se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 2 M hasta que se formó una solución bifásica transparente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo pálido, 40 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,20 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,59 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 1,42(9H, s).

45 Por un procedimiento similar, se preparó N-(3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida a partir de N-(6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,9 (1H, s ancho), 9,88 (1H, s), 7,89-7,91 (1H, d), 7,03-7,05 (1H, d), 2,64 (3H, s), 1,38 (9H, s).

De forma análoga, se preparó N-(5-fluoro-3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida a partir de N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,15 (1H, s), 9,82 (1H, s), 7,68 (1H, d), 2,60 (3H, d), 1,38(9H, s).

50 De forma análoga, se preparó N-(3-formil-6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida a partir de N-(6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, aceite de color pardo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,91 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,36 (1H, d), 4,66 (2H, s), 3,51 (3H, s), 1,37(9H, s).

Etapa 3Preparación de 2-amino-5-fluoropiridinil-3-carboxaldehído

Una mezcla de N-(5-fluoro-3-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida (14,2 g) en ácido clorhídrico acuoso 2 M (200 ml) se agitó a 100 °C durante 45 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con carbonato ácido de sodio, hasta que la mezcla tuvo pH 5 y después se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con carbonato ácido de sodio acuoso (50 ml), después agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 6,5 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,82 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,62 (2H, s a).

Por un procedimiento similar, se preparó 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído a partir de N-(3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,80 (1H, s), 7,68-7,70 (1H, d), 6,56-6,58 (1H, d), 2,42 (3H, s).

De forma análoga, se preparó 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído a partir de N-(5-fluoro-3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,78 (1H, s), 7,43 (1H, d), 2,42 (3H,d).

De forma análoga, se preparó 2-amino-6-metoximetilpiridinil-3-carboxaldehído a partir de N-(3-formil-6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,84 (1H, s), 7,82 (1H, d), 6,87 (1H, d), 4,43 (2H, s), 3,48(3H,s).

Etapa 4

Una mezcla de 2-amino-5-fluoropiridinil-3-carboxaldehído (6,5 g), 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (7,3 ml) y piperidina (0,465 ml, catalizador) en etanol (70 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los cristales de color amarillo pálido que se habían formado se filtraron de la solución, se lavaron con una pequeña cantidad de etanol y succionaron a sequedad para dar el producto requerido, 5,7 g, idéntico según RMN al producto obtenido en el Ejemplo 4, Etapa 4.

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar:

A partir de 2-amino-5-fluoropiridinil-3-carboxaldehído y 4-metoxiacetoacetato de metilo para dar 5-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,09 (1H, d), 8,65 (1H, s), 7,87 (1H, doblete doble), 5,08 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,45 (3H, s). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 251.

A partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4,4-difluoroacetato de etilo para dar 2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,82 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,42 (1H, t), 4,50 (2H, c), 2,86 (3H, d), 1,47 (3H, t).

A partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4-metoxiacetoacetato de metilo para dar 2-metoximetil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (1H, s), 7,77 (1H, d), 5,06 (2H, d), 4,00 (3H, s), 3,43 (3H, s), 2,81 (3H, d).

A partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4-cloro-4,4-difluoroacetato de metilo para dar 2-cloro-2,2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de metilo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, s), 7,82 (1H, d), 4,02 (3H, s), 2,88 (3H, s).

A partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,4-difluoroacetato de etilo para dar 6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetoxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,53 (1H, s), 7,82 (1H, d), 4,49-4,43 (4H, m), 2,85 (3H, d), 1,42 (3H, t).

A partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4,4-difluoro-5-metoxi-3-oxopentanoato de etilo para dar 2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, goma de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (1H, s), 7,80 (1H, d), 4,44-4,50 (2H, c), 4,35-4,41 (2H, t), 3,54 (3H, s), 2,84 (3H, d), 1,42-1,46(3H, t).

A partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldehído y 4,4-difluoro-4-yodoacetato de etilo para dar 2-difluoriodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,46-4,52 (2H, c), 2,84 (3H, d), 1,44-1,50 (3H, t).

Preparación de N-(6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida

Una mezcla de 2-bromo-6-metoximetilpiridina [1,00 g; J HeterocyclicChem., 30, 563,(1993)], pivaloil amida (0,756 g), acetato de paladio (0,112 g), carbonato de cesio (2,40 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,434 g) y 1,4-dioxano (5 ml) se cerraron herméticamente en un vial para microondas y se calentaron en un horno microondas con agitación durante 30 minutos a 150 °C. Este procedimiento se repitió con un segundo lote de reactivos y los productos se combinaron, el material insoluble se filtró de la solución y el filtrado se evaporó a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía (sílice; hexano/ acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo, 1,75 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,84 (1H, s), 7,82 (1H, d), 6,87 (1H, d), 4,43 (2H, s), 3,48(3H, s).

#### Preparación de 6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

- 5 A una mezcla agitada de 6-fluoro-[1,8]-naftiridin-8-oxi-3-carboxilato de etilo (0,50 g) y ácido tiofeno-3-borónico en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua, después salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice; hexano/acetato de etilo) para dar el producto requerido en forma de un sólido de color amarillo, 0,34 g, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,20 (1H, triplete doble), 7,99 (1H, d), 7,48 (1H, doblete doble), 4,50 (2H, c), 1,45 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 371.

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar a partir de los ácidos borónicos correspondientes:

6-Fluoro-7-[(E)-stiril]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,65 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,73-7,71 (2H, m), 7,58 (1H, doblete doble), 7,47-7,41 (3H, m), 4,49 (2H, c), 1,45 (3H, t).

- 15 6-Fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1H, s), 8,32-8,39 (2H, m), 8,04 (1H, d), 7,23-7,27 (2H, m), 4,51 (2H, c), 1,46 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 383

6-Fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,66 (1H, s), 8,35 (2H, d), 7,95 (1H, d), 7,05 (2H, d), 4,49 (2H, c), 3,92 (3H, s), 1,45 (3H, t).

- 20 Preparación de 6-fluoro-7-(1-methleil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 6-fluoro-8-oxi-[1,8]-naftiridin-1-oxido-3-carboxilato de etilo (0,50 g) en tetrahidrofurano seco (5 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de cloruro de isopropil magnesio (2 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano). La mezcla se agitó durante 3 horas, se inactivó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y después se extrajo en acetato de etilo (3 veces). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en anhídrido acético (5 ml) con agitación, se calentó a 110 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. El producto se purificó por cromatografía (sílice; hexano/ acetato de etilo) para dar el producto requerido, 0,13 g, en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (1H, s), 7,89 (1H, d), 4,53 2H, c), 3,74-3,64 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,49 (3H, t). Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 331.

- 30 El siguiente compuesto se preparó por un procedimiento similar:

7-Ciclopropil- 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-carboxilato de etilo, sólido de color amarillo pálido, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,47 (2H, c), 2,63-2,57 (1H, m), 1,62-1,57 (2H, m), 1,44 (3H, t), 1,32-1,27 (2H, m); Ion molecular: (MH)<sup>+</sup> 329.

#### Preparaciones de dionas

- 35 Preparación de 8-oxa-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona

##### Eta 1

##### Preparación de 2,3,4,4-tetracloro-8-oxa-biciclo[3,2,1]octa-2,6-dieno

- 40 Una mezcla en agitación de 1,2,3,3-tetraclorociclopropeno (60 g) y furano (22,97 g) en tolueno seco (600 ml) se calentó a reflujo durante 30 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto requerido, 75,4 g. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,90 (1H, dd), 6,45 (1H, dd), 5,41 (1H, d), 4,93 (1H, d).

##### Eta 2

##### Preparación de 3-cloro-8-oxa-biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona

- 45 Una mezcla de 2,3,4,4-tetracloro-8-oxa-biciclo[3,2,1]octa-2,6-dieno (20 g) y ácido sulfúrico concentrado (100 ml) se agitó y se calentó a 100 °C durante 30 minutos, después se vertió sobre hielo y se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó a presión reducida, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el residuo se trituró con éter dietílico.

El sólido obtenido se filtró de la solución y se succionó a sequedad para proporcionar el producto requerido, 6,44 g, en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,40 (2H, m), 5,90 (1H, s), 5,48 (2H, m).

Etapa 3Preparación de 8-oxa-biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona

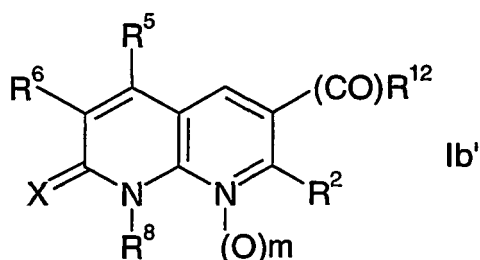
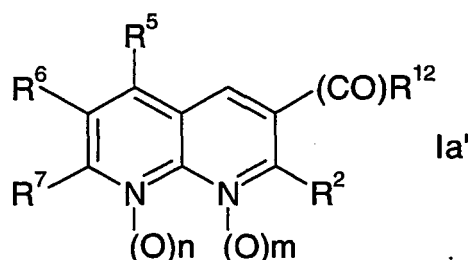
- 5 A una suspensión agitada de 3-cloro-8-oxa-biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona (6,44 g) en ácido clorhídrico acuoso (35 ml, 2 M) se le añadió en porciones polvo de cinc (4,88 g), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25 °C, mediante refrigeración en un baño de hielo. Después de 45 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto requerido. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 6,50 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,15 (1H, d), 3,34 (1H, d).

Etapa 4

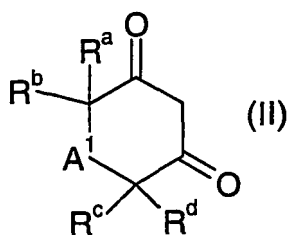
- 10 A una solución agitada de 8-oxa-biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona (5,1 g) en etanol (100 ml) se le añadió paladio sobre carbón (0,51 g, 5 % en peso, catalizador) y la mezcla se hidrogenó a temperatura y presión ambiente durante 6 horas. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto requerido que contenía algo de enoléter de etilo del producto requerido.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4,92 (1H, s), 4,40 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,64 (2H, m). El producto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona adicionalmente un procedimiento para fabricar un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), en las que Q = Q1, que comprende hacer reaccionar juntos un compuesto de Fórmula (Ia') o (Ib')



- 20 en las que los diversos sustituyentes son como se han definido anteriormente, y las que R<sup>12</sup> es halógeno o ariloxi, con un compuesto de Fórmula (II)



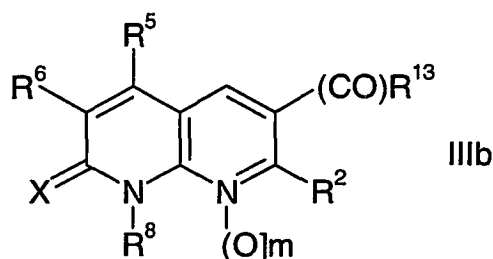
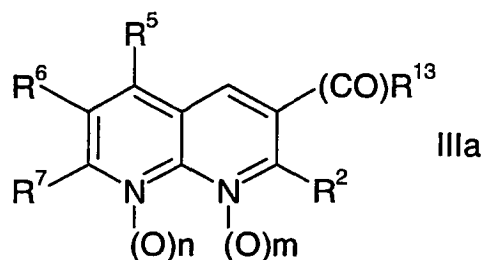
en la que los diversos sustituyentes son como se han definido anteriormente,

- 25 en presencia de un disolvente orgánico inerte y una base. Adicionalmente, el procedimiento puede comprender una etapa de reordenamiento posterior conocida para el experto en la materia, usando, por ejemplo, un catalizador adecuado, por ejemplo, cianhidrin acetona.

Preferentemente, R<sup>12</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y 4-nitrofenoxi. En una

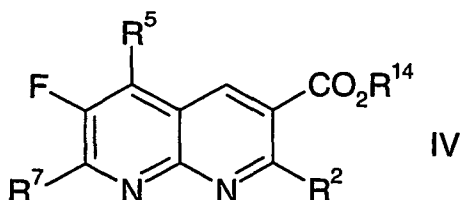
realización especialmente preferente, R<sup>12</sup> es cloro.

La presente invención también proporciona además un compuesto de Fórmula (IIIa) o (IIIb)

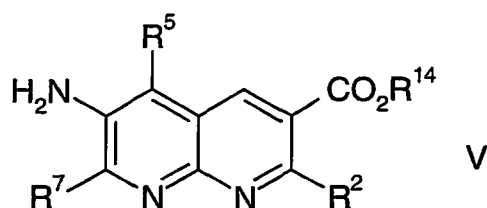


en las que

- 5 R<sup>2</sup> es haloalquilo, en particular fluoroalquilo y más preferentemente difluorometilo o trifluorometilo;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo, preferentemente hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo y metilo, preferentemente hidrógeno o flúor;  
 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 10 n y m son como se han definido anteriormente y en la que R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi, OH, O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, en el que M<sup>+</sup> es un catión de metal alcalino (preferentemente sodio) o un catión de amonio, y en la que R<sup>7</sup> se selecciona el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxilquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciclohaloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo dialquilamino, en el que los sustituyentes se unen para formar un anillo de 4-6 miembros, que contiene opcionalmente oxígeno, está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halógeno, especialmente flúor. En una realización aún más preferida, R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroclorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxietoxi, etoxietoximetilo, metoxietoxi, metoxietoximetilo, (2-metoxietil)amino y (2-etoxietil)metilamino con la excepción de compuestos de Fórmula (IIIa), en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno, m y n son 0, R<sup>2</sup> es, CF<sub>3</sub> y R<sup>13</sup> es OH, etoxi o metoxi;
- 25 Una realización particularmente preferida de la presente invención es en la que el compuesto es de la Fórmula (IIIa) y en la que n es 0, m es 0, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H o F, R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroclorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxietoxi, etoxietoximetilo, metoxietoxi y metoxietoximetilo, y R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en etoxi, cloro y hidroxilo.
- 30 La presente invención también proporciona además un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (IV):-

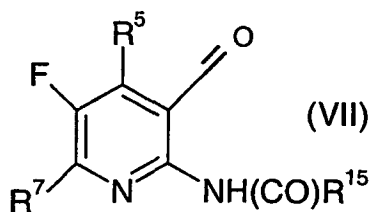
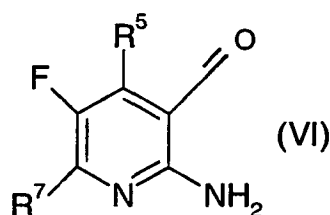


en la que  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se han definido anteriormente y en la que  $R^{14}$  = alquilo  $C_1$ - $C_4$ ; que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)

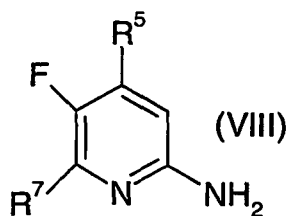


- 5 con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en HF,  $HBF_4$  acuoso, HF.piridina y HF.trietilamina que también puede usarse como el disolvente de reacción, en presencia de nitrito sódico acuoso o un alquil éster de nitrito, tal como nitrito de t-butilo. En una realización preferida,  $R^{14}$  es metilo o etilo.

La presente invención también proporciona además un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (VI) o Fórmula (VII)



- 10 en las que  $R^5$  y  $R^7$  son como se han descrito anteriormente y  $R^{15}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$ , preferentemente t-butilo, a partir de un compuesto de Fórmula (VIII)



, usando una base fuerte (tal como t-butillitio) y un agente de transferencia de formilo (tal como, N,N-dimetilformamida).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) como herbicida.

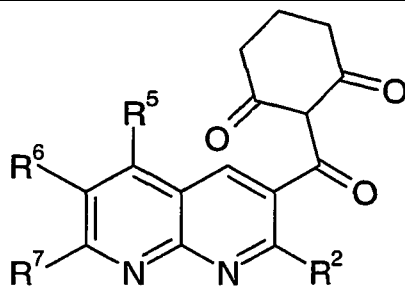
- 15 Ejemplos de compuestos específicos de la presente invención.



TABLA 1

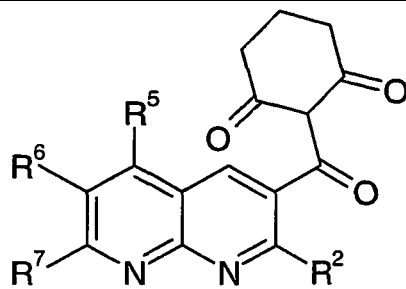
Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1.1	CF <sub>3</sub>	H	H	H
1.2	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
1.3	CF <sub>3</sub>	H	H	Et,
1.4	CF <sub>3</sub>	H	H	n-Propilo
1.5	CF <sub>3</sub>	H	H	i-Propilo
1.6	CF <sub>3</sub>	H	H	c-Propilo
1.7	CF <sub>3</sub>	H	H	n-Butilo
1.8	CF <sub>3</sub>	H	H	i-Butilo
1.9	CF <sub>3</sub>	H	H	s-Butilo
1.10	CF <sub>3</sub>	H	H	c-Butilo
1.11	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> F
1.12	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>2</sub> H
1.13	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>
1.14	CF <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>
1.15	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
1.16	CF <sub>3</sub>	H	H	O-cPentilo
1.17	CF <sub>3</sub>	H	H	O-Ph
1.18	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.19	CF <sub>3</sub>	H	F	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.20	CF <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub> Me
1.21	CF <sub>3</sub>	H	H	OH
1.22	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1.23	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
1.24	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>
1.25	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
1.26	CF <sub>3</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
1.27	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl

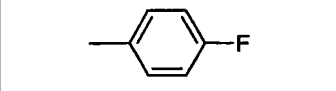
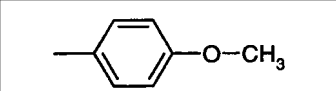
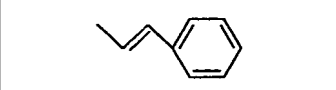
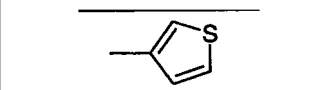
(Continuación)



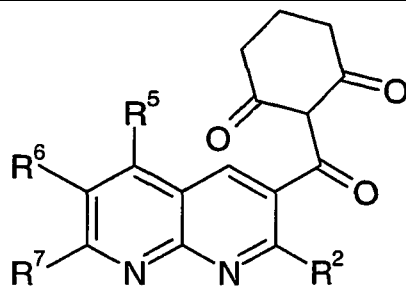
Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1.28	CF <sub>3</sub>	H	F	H
1.29	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	H
1.30	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
1.31	CH <sub>2</sub> F	H	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
1.32	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H
1.33	CH <sub>3</sub>	H	H	H
1.34	CF <sub>2</sub> H	H	H	H
1.35	CF <sub>3</sub>	H	H	CHFCH <sub>3</sub>
1.36	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.37	CF <sub>3</sub>	H	H	CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1.38	CF <sub>3</sub>	H	F	CHFCH <sub>3</sub>
1.39	CF <sub>3</sub>	H	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.40	CF <sub>3</sub>	H	F	CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1.41	CF <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.42	CH <sub>2</sub> F	H	F	H
1.43	CH <sub>2</sub> F	H	F	H
1.44	CH <sub>2</sub> F	H	F	H
1.45	CF <sub>3</sub>	H	H	-O
1.46	CF <sub>3</sub>	H	H	
1.47	CH <sub>2</sub> F	H	H	H
1.48	CH <sub>2</sub> F	H	H	H
1.49	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>
1.50	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>
1.51	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
1.52	CF <sub>3</sub>	H	H	-SCH <sub>3</sub>
1.53	CF <sub>3</sub>	H	F	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

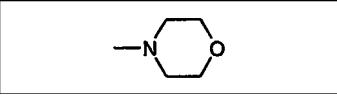
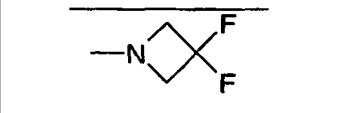
(Continuación)



Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1.54	CF <sub>3</sub>	H	F	OH
1.55	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> C=C-CH <sub>3</sub>
1.56	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.57	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
1.58	CF <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.59	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1.60	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -cPropilO
1.61	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> C(O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
1.62	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
1.63	CF <sub>3</sub>	H		-CH(CH <sub>3</sub> )OCH <sub>3</sub>
1.64	CF <sub>3</sub>	H	OH	H
1.65	CF <sub>3</sub>	H	F	
1.66	CF <sub>3</sub>	H	F	
1.67	CF <sub>3</sub>	H	F	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1.68	CF <sub>3</sub>	H	F	
1.69	CF <sub>3</sub>	H	F	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> F
1.70	CF <sub>3</sub>	H	F	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1.71	CF <sub>3</sub>	H	F	
1.72	CF <sub>3</sub>	H	F	-CH=CH-CH <sub>3</sub>
1.73	CF <sub>3</sub>	H	F	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
1.74	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	F	H

(Continuación)



Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
1.75	CF <sub>3</sub>	H	F	i-Propilo
1.76	CF <sub>3</sub>	H	F	c-Propilo
1.77	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	F	-CH <sub>3</sub>
1.78	CF <sub>2</sub> H	H	F	-CH <sub>3</sub>
1.79	CF <sub>3</sub>	H	F	
1.80	CF <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
1.81	CF <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.82	CF <sub>3</sub>	H	F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1.83	CF <sub>3</sub>	H	F	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
1.84	CF <sub>3</sub>	H	F	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1.85	CF <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>
1.86	CF <sub>3</sub>	H	F	n-butilo
1.87	CF <sub>2</sub> Cl	H	F	CH <sub>3</sub>
1.88	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
1.89	CF <sub>2</sub> Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
1.90	CF <sub>3</sub>	H	F	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
1.91	CF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.92	CF <sub>3</sub>	H	F	-NH-c-propilo
1.93	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.94	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.95	CF <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.96	CF <sub>3</sub>	H	F	

(Continuación)

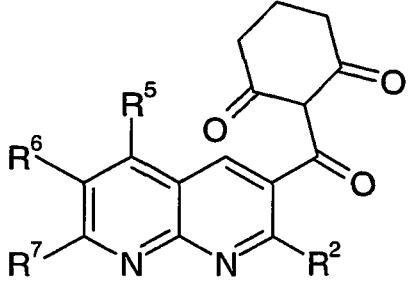
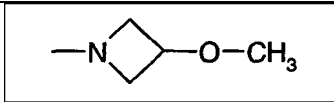
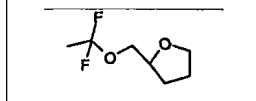
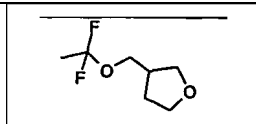
Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
				
1.97	CF <sub>3</sub>	H	F	
1.98	CF <sub>3</sub>	H	F	NHCH <sub>3</sub>
1.99	CF <sub>3</sub>	H	H	Br
1.100	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>
1.101	CF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.102	CF <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.103	CF <sub>3</sub>	H	F	-NHCH <sub>2</sub> C≡CH
1.104		H	F	CH <sub>3</sub>
1.105		H	F	CH <sub>3</sub>
1.106	CF <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	F	CH <sub>3</sub>
1.107	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>
1.108	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>

TABLE 2

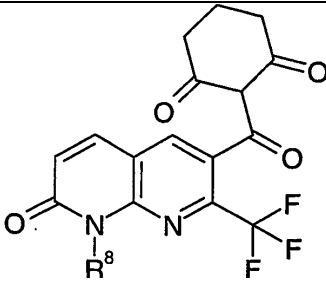
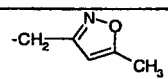
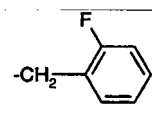
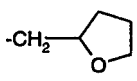
	
Compuesto	R <sup>8</sup>
2.1	
2.2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHCF <sub>2</sub>
2.3	-CH <sub>2</sub> CN
2.4	-CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>
2.5	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
2.6	-CH <sub>2</sub> COPh
2.7	-CH <sub>2</sub> (CO)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
2.8	-Ciclopentilo
2.9	-CH <sub>2</sub> cPr
2.10	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2.11	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
2.12	
2.13	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2.14	-CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>
2.15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
2.16	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2.17	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPr
2.18	
2.19	-CH <sub>2</sub> CCCH <sub>3</sub>
2.20	-CH <sub>2</sub> Ph
2.21	-CH <sub>3</sub>
2.22	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>

TABLA 3

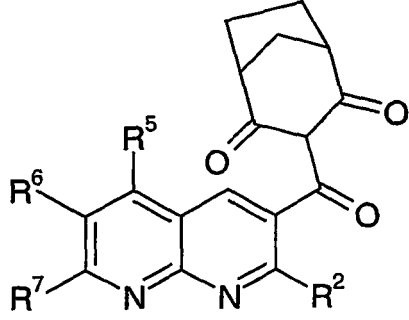
				
Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>
3.1	CF <sub>3</sub>	H	F	OH
3.2	CF <sub>3</sub>	H	H	OH
3.3	CF <sub>3</sub>	H	H	H
3.4	CF <sub>3</sub>	H	F	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3.5	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H
3.6	CF <sub>3</sub>	H	H	-O-CH <sub>3</sub>
3.7	CF <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3.8	CF <sub>3</sub>	H	H	OH
3.9	CF <sub>3</sub>	H	F	H
3.10	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
3.11	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F
3.12	CF <sub>3</sub>	H	F	-CH <sub>3</sub>
3.13	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	F	-CH <sub>3</sub>

TABLA 4

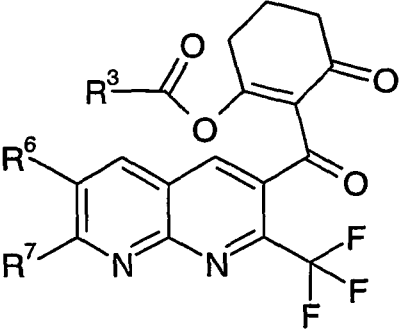
			
Compuesto	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
4.1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
4.2	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
4.3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Et,
4.4	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	n-Propilo
4.5	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	i-Propilo
4.6	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	c-Propilo
4.7	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	n-Butilo
4.8	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	i-Butilo
4.9	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	s-Butilo
4.10	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	c-Butilo
4.11	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> F
4.12	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>2</sub> H
4.13	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>
4.14	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>
4.15	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4.16	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	O-cPentilo
4.17	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	O-Ph
4.18	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4.19	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4.20	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
4.21	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	CH <sub>3</sub>
4.22	n-heptilo	F	CH <sub>3</sub>



TABLA 5

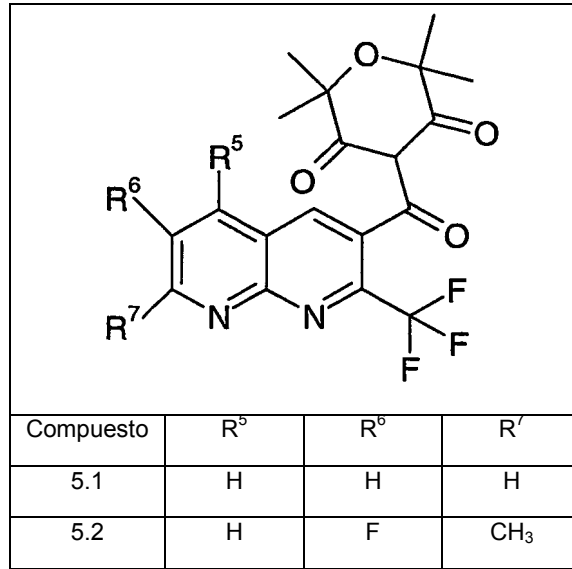
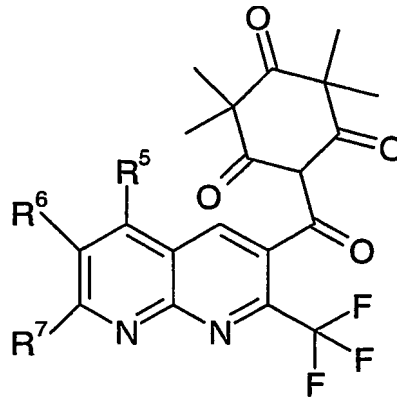


TABLA 6



Compuesto	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
6.1	H	H	H
6.2	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
6.3	H	H	OH

TABLA 7

Compuesto	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
7.1	H	H	H

TABLA 8

Compuesto	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
8.1	H	H	H
8.2	H	H	CHFCH <sub>3</sub>

TABLA 9

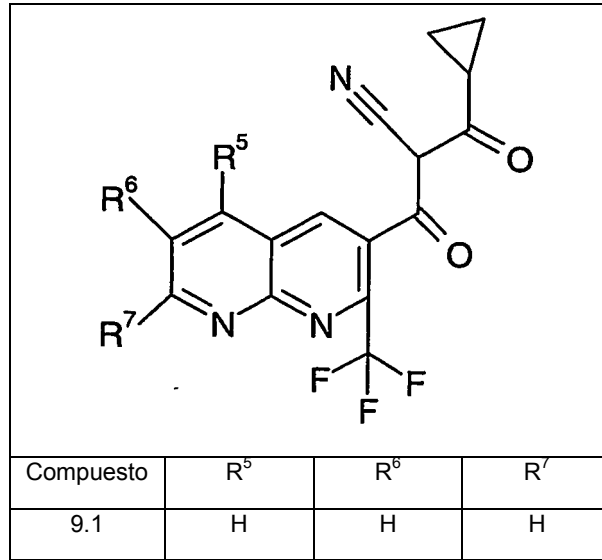


TABLA 10

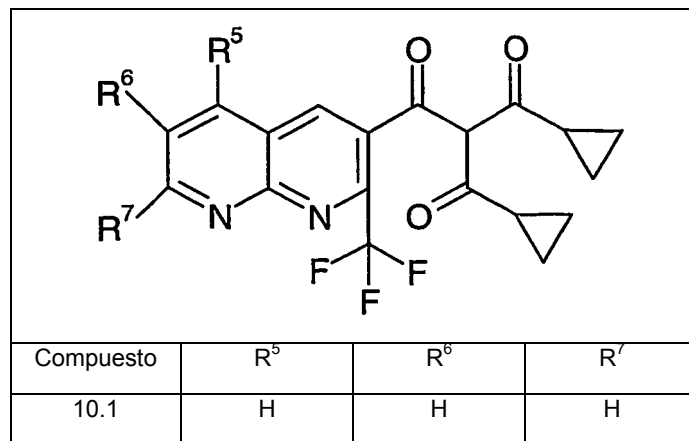


TABLA 11

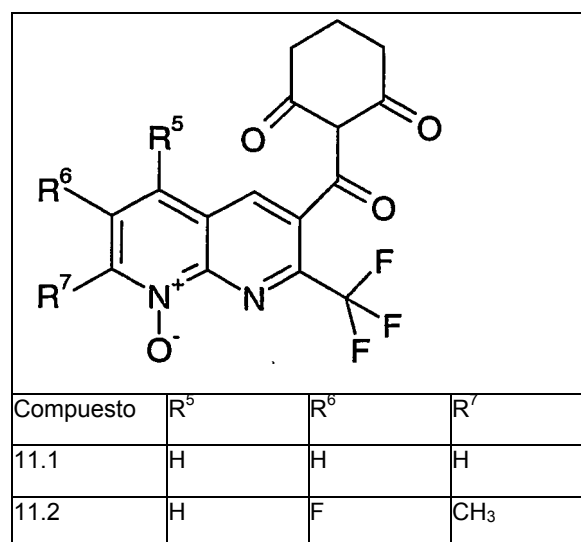
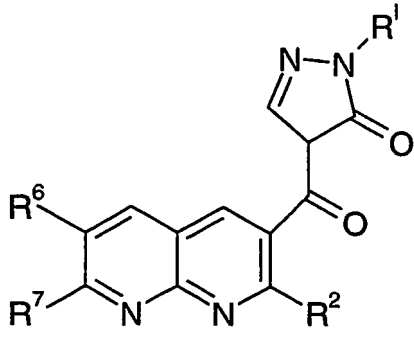


TABLA 12

				
Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
12,1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
12,2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	OH
12,3	-CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H
12,4	-CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CHFCH <sub>3</sub>
12,5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	F	-CH <sub>3</sub>

#### Ejemplos biológicos

- 5 En macetas, en suelo normal, se sembraron semillas de diversas especies sometidas a ensayo (*Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Solanum nigrum* (SOLNI) y *Amaranthus retdelexus* (AM-ARE)). Después del cultivo durante un día (pre-emergencia) o después de 8 días de cultivo (post-emergencia) en condiciones controladas en un invernadero (a 24/16 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65 % de humedad), las plantas se pulverizaron con una solución pulverizadora acuosa derivada de la formulación del principio activo técnico en solución de acetona/agua (50:50) que contenía Tween 20 (monolaurato de polioxietileno de sorbitan, CAS RN 9005-64-5) al 0.5 % . Los compuestos se aplicaron a 1.000 g/ha. Después, las plantas sometidas a ensayo crecieron en un invernadero en condiciones controladas (a 24/16 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65 % de humedad) y se regaron diariamente dos veces. Después de 13 días para la pre y post-emergencia, se evaluó el ensayo (100 = se produce un daño total a la planta; 0 = no se produce ningún daño a la planta).
- 10

Compuesto	POST Aplicación						PRE Aplicación					
	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG		
1,3	90	100	90	70	80	100	90	80	80	100		
1,11	100	100	90	70	90	100	80	100	60	100		
1,12	100	60	100	100	100	100	100	100	90	100		
1,16	90	70	90	70	70	90	80	90	60	90		
1,17	100	70	100	90	90	100	100	100	100	100		
1,20	100	80	100	20	90	100	30	80	20	70		
1,21	100	100	100	100	100	100	100	100	80	100		
1,35	90	100	90	90	90	100	100	100	70	100		
1,36	100	100	90	90	90	100	100	100	70	90		
1,37	70	100	90	80	90	100	100	100	80	100		
1,41	90	100	100	90	90	100	100	100	90	100		
1,56	80	70	80	30	70	100	40	90	20	80		
1,62	80	50	70	0	70	60	20	30	0	50		
1,63	80	100	90	90	90	100	100	100	70	100		
1,66	100	80	90	60	80	90	40	90	50	90		
1,67	100	80	90	90	90	100	100	100	90	100		
1,69	80	90	80	60	80	100	20	90	60	100		
1,70	80	90	90	90	90	100	40	100	90	100		
1,71	70	100	80	30	80	70	0	70	10	90		
1,72	60	70	80	50	70	90	60	90	30	90		
1,73	70	70	80	60	80	100	70	100	60	100		
1,74	80	90	80	40	80	100	100	100	70	100		

(continuación)

Compuesto	POST Aplicación						PRE Aplicación					
	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG		
1,75	90	80	90	80	90	90	80	90	80	90		
1,78	80	100	90	60	90	100	100	100	80	100		
1,79	70	90	90	80	90	100	100	100	90	100		
1,80	80	80	80	80	90	100	100	100	80	100		
1,81	80	90	80	70	90	100	100	100	70	100		
1,83	80	80	80	80	80	100	100	100	60	100		
1,84	80	80	80	70	80	100	100	100	60	100		
1,85	80	80	80	50	80	100	90	80	10	100		
1,86	90	100	90	70	80	100	100	100	80	100		
1,87	90	80	80	70	90	100	100	100	60	100		
1,88	90	100	80	30	90	100	90	100	40	100		
1,89	90	100	80	70	90	100	100	100	40	100		
1,90	90	80	90	80	90	100	100	100	70	100		
1,91	90	90	80	40	80	100	100	90	10	100		
1,92	80	100	80	80	80	100	100	100	60	100		
1,94	90	100	80	60	80	90	100	100	20	100		
1,96	80	90	80	80	80	100	100	100	60	100		
1,97	50	90	80	80	80	50	90	80	80	80		
1,98	40	90	80	70	80	100	100	100	20	100		
1,99	70	100	80	30	80	90	100	40	10	90		
1,100	80	90	80	40	80	100	100	100	20	100		
1,102	60	90	80	60	80	100	100	100	30	90		
1,103	90	80	90	70	80	100	80	100	40	100		

(continuación)

Compuesto	POST Aplicación						PRE Aplicación					
	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG		
1,107	100	100	90	50	80	90	100	100	30	100		
1,108	90	70	80	20	80	90	80	40	0	70		
2,1	90	100	90	90	80	90	90	90	80	90		
2,2	100	100	90	70	90	90	70	90	60	90		
2,3	90	90	90	20	80	90	90	60	20	80		
2,4	90	60	80	60	70	90	90	70	40	90		
2,6	90	90	70	40	70	90	60	10	20	40		
2,7	100	70	70	40	70	100	60	40	30	80		
2,8	90	70	90	70	80	90	80	70	30	70		
2,9	90	100	90	90	90	90	60	90	60	100		
2,10	100	100	90	80	90	90	80	80	50	90		
2,11	100	100	90	90	90	100	60	90	40	100		
2,12	100	70	90	70	70	90	60	90	80	90		
2,13	90	70	90	80	90	100	90	90	60	90		
2,14	90	70	90	80	90	90	60	80	40	100		
2,15	90	70	90	40	80	90	30	40	10	90		
2,16	90	70	90	90	90	90	90	90	60	90		
2,17	90	90	90	30	80	80	40	50	10	80		
2,18	100	90	100	100	90	100	100	100	100	100		
2,19	100	70	100	100	90	100	100	100	100	100		
2,20	80	80	70	70	70	100	100	100	100	100		
2,21	80	90	80	80	70	100	100	100	90	100		
2,22	90	80	80	80	80	100	100	100	100	100		
3,1	80	80	80	60	70	100	100	90	60	90		

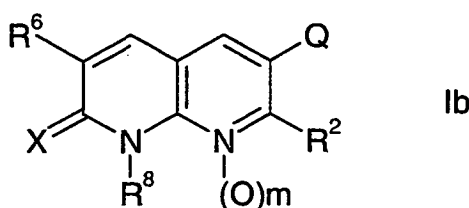
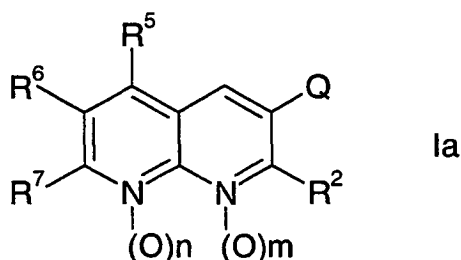
(continuación)

Compuesto	POST Aplicación						PRE Aplicación					
	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG		
3,4	90	70	90	70	80	100	100	100	70	100		
3,5	80	50	70	0	70	60	20	30	0	50		
3,10	90	100	90	80	90	100	70	90	70	100		
3,11	90	100	90	70	80	100	100	90	70	100		
3,13	70	70	80	40	80	80	-	80	10	100		
4,19	90	70	90	80	80	100	100	100	70	100		
4,20	80	100	80	70	80	100	100	100	80	100		
4,21	80	90	80	80	80	100	100	100	80	100		
4,22	90	90	80	70	90	100	100	100	60	100		
5,2	70	90	80	70	80	100	100	100	90	100		
12,5	80	80	80	0	80	20	0	60	0	60		



## REIVINDICACIONES

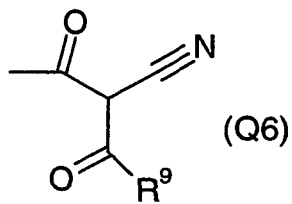
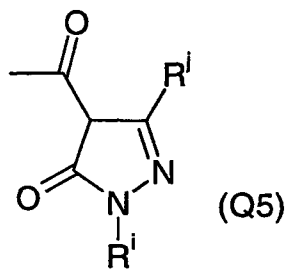
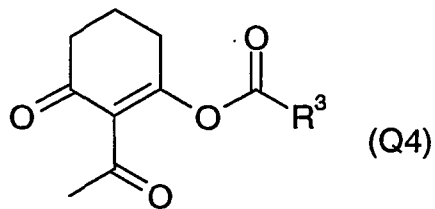
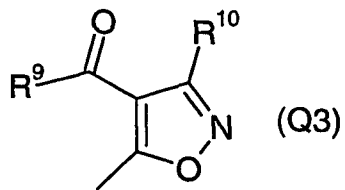
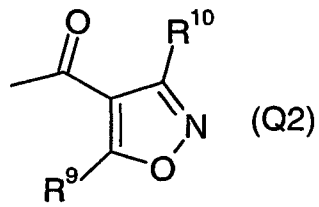
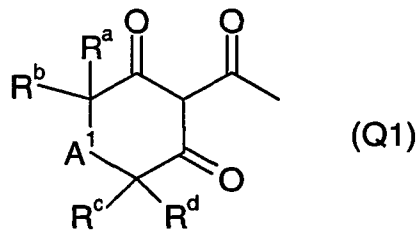
1. Un compuesto herbicida de de Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib)



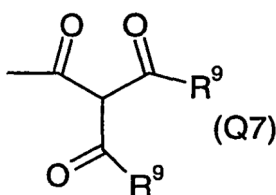
o una sal agrícolamente aceptable de dicho compuesto, en la que:-

- 5  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con oxo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con oxo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con oxo-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, (alcanosulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y (alcanosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 10  $R^5$  es hidrógeno o metilo;
- $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo y metilo;
- 15  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciclohaloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino en el que los sustituyentes se unen para formar un anillo de 4-6 miembros que contiene opcionalmente oxígeno y/o está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y/o
- 20 halógeno, dialquilaminosulfonilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquilaminosulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilenil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-S(O)p-R', alquilenoil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub>-R', alquilenoil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-(CO)N-R'R', arilo, feniltio, fenilsulfino, fenilsulfonilo, ariloxi y un heteroarilo o heteroariloxi de 5 ó 6 miembros, conteniendo el heteroarilo de uno a tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente
- 25 entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el componente arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, ciano y nitro;
- X = O o S;
- n = 0 ó 1;
- 30 m = 0 ó 1 con la condición de que si m = 1, entonces n = 0 y si n = 1, entonces m = 0;
- p = 0, 1 ó 2;
- $R'$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 35  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilalquilenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilalquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilcarbonilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (en el que el arilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heterociclialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, conteniendo el heteroarilo o el heterocicliilo de uno a tres heteroátomos seleccionados cada uno de ellos
- 40 independientemente entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que el componente arilo, heterocicliilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:-



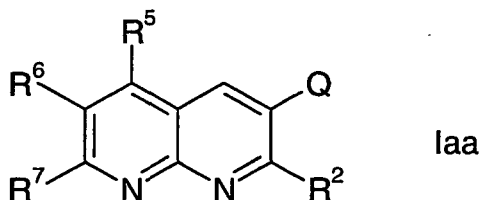
y



en las que

- 5  $A^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en O, C(O), S, SO, SO<sub>2</sub> y (CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>)<sub>q</sub>; q = 0, 1 ó 2;
- 10 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que puede estar mono, di o trisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo y heteroarilo, siendo posible a su vez para los grupos fenilo y heteroarilo estar mono, di o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico distintos de halógeno; o
- 15 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o heteroarilo, siendo posible a su vez para los grupos fenilo y heteroarilo estar mono, di o trisustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, siendo los sustituyentes en el nitrógeno en el anillo heterocíclico distintos de halógeno; o
- 20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> forman juntos un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y puede estar interrumpido con oxígeno, azufre, S(O), SO<sub>2</sub>, OC(O), NR<sup>g</sup> o con C(O); o
- R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> forman juntos una cadena de alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> que puede estar interrumpida con oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, OC(O), NR<sup>h</sup> o con C(O); siendo posible a su vez que la cadena de alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> esté sustituida con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 25 R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> son, cada uno independientemente del otro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>i</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>j</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>k</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con halógeno y/o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno y/o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>l</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, CF<sub>3</sub> e i-Pr;
- 30 R<sup>m</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, I, Br, SR<sup>n</sup>, S(O)R<sup>n</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup> y CO<sub>2</sub>R<sup>n</sup>; R<sup>n</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

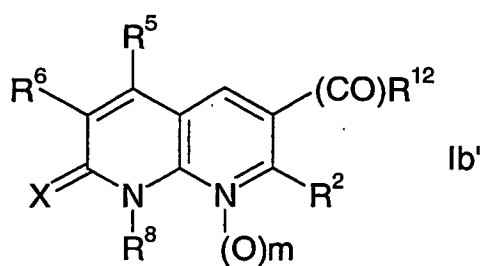
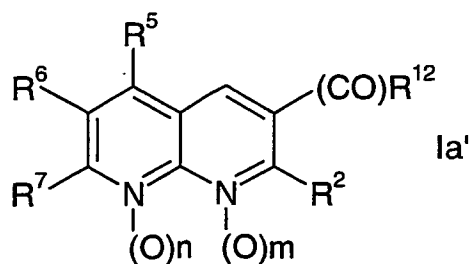
2. Un compuesto herbicida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Iaa



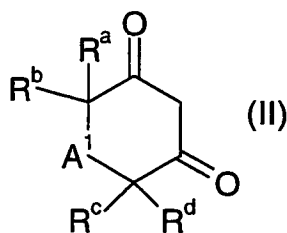
3. Un compuesto herbicida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Q es Q1.
- 35 4. Un compuesto herbicida de acuerdo con la reivindicación 3, en el que  $A^1$  es CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> son hidrógeno y en el que q = 1.
5. Un compuesto herbicida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>2</sup> es fluoroalquilo o alcoxi C<sub>1-3</sub>-haloalquilo C<sub>1-3</sub>.
6. Un compuesto herbicida de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R<sup>2</sup> es trifluorometilo.
- 40 7. Un compuesto herbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor.
8. Un compuesto herbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

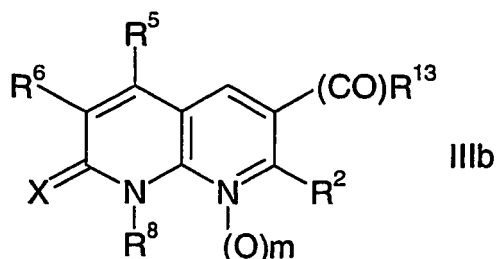
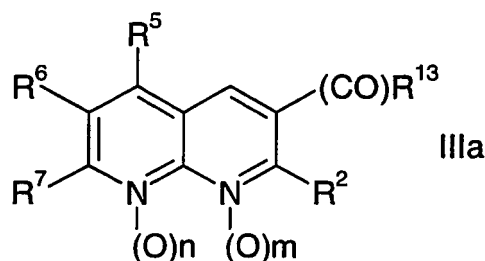
9. Un compuesto herbicida de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroclorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxietoxi, etoxietoximetilo, metoxietoxi y metoxietoximetilo, (2-metoxietil)amino y (2-metoxietil)metilamino.
10. Una sal agrícolamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal se selecciona entre el grupo que consiste en Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup>.
11. Una composición herbicida que comprende un compuesto herbicida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un adyuvante de formulación agrícolamente aceptable.
12. Una composición herbicida de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además al menos un pesticida adicional.
13. Una composición herbicida de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el pesticida adicional es un herbicida o un protector selectivo herbicida.
14. Un procedimiento de control selectivo de malas hierbas en un lugar que comprende plantas de cultivo y malas hierbas, en el que el procedimiento comprende la aplicación en el lugar de una cantidad de una composición de control de malas hierbas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.
15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), en la que Q = Q1, que comprende hacer reaccionar juntos un compuesto de Fórmula (Ia') o (Ib')



- en las que los diversos sustituyentes son como se han definido en la reivindicación 1, y en las que R<sup>12</sup> es halógeno o ariloxi, con un compuesto de Fórmula (II)



- en las que los diversos sustituyentes son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un disolvente orgánico inerte y una base.
16. Un compuesto de Fórmula (IIIa) o (IIIb)



en las que

R<sup>2</sup> es haloalquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo;

5 R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo y metilo;

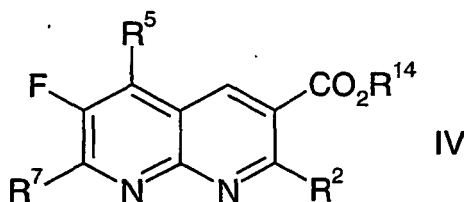
R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 n y m son como se han definido en la reivindicación 1 anterior y en la que R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi, OH, O<sup>+</sup>M<sup>+</sup> en el que M<sup>+</sup> es un catión de metal alcalino o un catión amonio, y en la que R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilamino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxilquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilamino, cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, ciclohaloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo dialquilamino, en el que los sustituyentes se unen para formar un anillo de 4-6 miembros, que contiene opcionalmente oxígeno y/o están opcionalmente sustituidos con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o halógeno, con la excepción de compuestos de la Fórmula (IIIa), en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> sean hidrógeno, m y n sean 0, R<sup>2</sup> sea CF<sub>3</sub> y R<sup>13</sup> sea OH, etoxi o metoxi.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroclorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxietoxi, etoxietoximetilo, metoxietoxi, metoxietoximetilo, (2-metoxietil)amino y (2-metoxietil)metilamino.

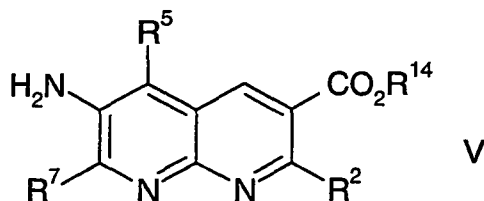
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o reivindicación 17, en el que el compuesto es de la Fórmula (IIIa) y en el que n es 0, m es 0, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = H o F, R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, 1-metiletilo, ciclopropilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluoroclorometilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, metoxietilo, etoxietoxi, etoxietoximetilo, metoxietoxi, metoxietoximetilo, (2-metoxietil)amino y (2-metoxietil)metilamino, y R<sup>13</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en etoxi, cloro e hidroxilo.

19. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (IV):



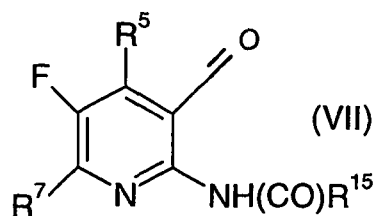
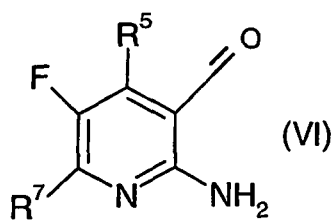
30 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido en la reivindicación 1 anterior y en la que R<sup>14</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; que

comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)

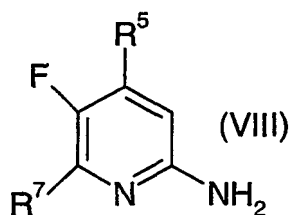


con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en HF, HBF<sub>4</sub> acuoso, HF.piridina y HF.trietilamina en presencia de nitrito sódico acuoso o un alquil éster de nitrito.

- 5 20. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (VI) o Fórmula (VII)



en las que R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son como se han descrito anteriormente y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, a partir de un compuesto de Fórmula (VIII)



- 10 usando una base fuerte y un agente de transferencia de formilo.

21. Uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib) como se han definido en la reivindicación 1 como herbicida.