

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 441**

51 Int. Cl.:

C07C 49/747	(2006.01)	C07D 213/89	(2006.01)
C07C 49/753	(2006.01)	C07D 231/12	(2006.01)
C07C 69/24	(2006.01)	C07D 233/68	(2006.01)
C07C 69/96	(2006.01)	C07D 237/30	(2006.01)
C07C 205/12	(2006.01)	C07F 9/117	(2006.01)
C07C 255/56	(2006.01)	A01N 35/06	(2006.01)
C07C 309/65	(2006.01)	A01N 43/40	(2006.01)
C07C 329/04	(2006.01)	A01N 47/06	(2006.01)
C07C 329/06	(2006.01)		
C07D 213/61	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2008 PCT/EP2008/004195**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2008 WO08145336**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2008 E 08758780 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2155645**

54 Título: **Compuestos de 1,3-diona bicíclica herbicidamente activos**

30 Prioridad:

29.05.2007 GB 0710223

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

20.10.2017

73 Titular/es:

**SYNGENTA LIMITED (100.0%)
European Regional Centre, Priestley Road,
Surrey Research Park
Guildford, Surrey GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es:

**MATHEWS, CHRISTOPHER JOHN;
HOTSON, MATTHEW BRIAN;
DOWLING, ALAN JOHN;
SCUTT, JAMES NICHOLAS;
GOVENKAR, MANGALA y
CHALLINOR, LEE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 638 441 T3

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

DESCRIPCIÓN

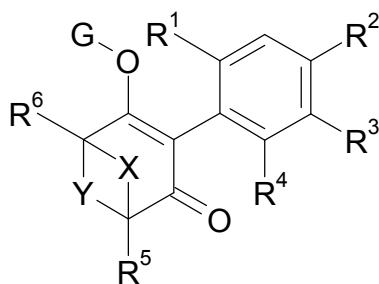
Compuestos de 1,3-diona bicíclica herbicidamente activos

5 La presente invención se refiere a novedosas dionas cíclicas herbicidamente activas, y derivados de las mismas, a procesos para su preparación, a composiciones que comprenden esos compuestos, y a su uso en el control de malas hierbas, especialmente en cultivos de plantas útiles, o en la inhibición del crecimiento de las plantas.

10 Las dionas cíclicas que tienen acción herbicida se describen, por ejemplo, en el documento US 4.175.135 y el documento US 4.209.532. El documento WO99/43649 divulga ciertos compuestos ceto-enol sustituidos con arilfenilo. El documento WO2005/123667 divulga ciertos biciclooctenos sustituidos y su uso como herbicidas. El documento WO2008/071405 divulga ciertas 4-fenil-pirano-3,5-dionas, 4-fenil-tiopirano-3,5-dionas y ciclohexanotrienas y su uso como herbicidas.

15 Ahora se han encontrado novedosas dionas bicíclicas, y derivados de las mismas, que tienen propiedades herbicidas e inhibidoras del crecimiento.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de fórmula I



(I),

donde

R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, halometilo, haloetilo, halógeno, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, halometoxi o haloetoxi,

25 R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, haloalquenoC₂-C₆, alquinoC₂-C₆, alquenoC₃-C₆, haloalquenoC₃-C₆, alquinoC₃-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alquiltioC₁-C₆, alquilsulfinoC₁-C₆, alquilsulfonoC₁-C₆, alquilsulfoniloC₁-C₆, haloalquilsulfoniloC₁-C₆, ciano, nitro, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde al menos uno de R² y R³ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

30 R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, halometilo, haloetilo, halógeno, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, halometoxi o haloetoxi,

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, alquinoC₂-C₆, haloalquiloC₁-C₆, haloalquenoC₂-C₆, alcoxiC₁-C₆, alquenoC₃-C₆, haloalquenoC₃-C₆, alquinoC₃-C₆, alcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄alcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄alcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₄, alquiltioC₁-C₆, alquiltioC₁-C₄alquiloC₁-C₄, alquilsulfinoC₁-C₄, alquilsulfinoC₁-C₄alquiloC₁-C₄, alquilsulfonoC₁-C₄, alquilsulfonoC₁-C₄alquiloC₁-C₄, hidroxialquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₆alquiloC₁-C₄, alquenoC₃-C₆alquiloC₁-C₄, haloalquenoC₃-C₆alquiloC₁-C₄, alquinoC₃-C₆alquiloC₁-C₄, cianoalquiloC₁-C₄, cianoalcoxiC₁-C₆, cianoalcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₄, hidroxil, alquilcarboniloC₁-C₆, carboxi, alcoxycarboniloC₁-C₆, alquilaminocarboniloC₁-C₆, dialquilcarboniloC₁-C₆, tri(alquilC₁-C₄)sililo o tri(alquilC₁-C₄)sililo,

40 X es alquenoC₁-C₃,

Y es alquenoC₁-C₃ o alquenoC₂-C₃

y

G es hidrógeno, un metal alcalino, metal alcalinotérreo, sulfonio, amonio, alquiloC₁-C₆, alquenoC₃-C₆, alquinoC₃-C₆ o un grupo protector como se define a continuación.

45 En las definiciones de sustituyentes de los compuestos de fórmula I, los radicales alquilo y los restos alquilo de alcoxi, alquilsulfono etc. que tienen de 1 a 6 átomos de carbono son preferiblemente metilo, etilo, así como propilo, butilo, pentilo y hexilo, en forma de isómeros lineales y ramificados.

50 Los radicales alqueno y alquino que tienen de 2 a 6 átomos de carbono pueden ser lineales o ramificados y pueden contener más de 1 doble o triple enlace. Los ejemplos son vinilo, alilo, propargilo, butenilo, butinilo, pentenilo y pentinilo.

55 Los grupos cicloalquilo adecuados contienen de 3 a 6 átomos de carbono y son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo.

Los ejemplos preferidos de heteroarilos son tienilo, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo y, cuando sea apropiado, N-óxidos y sales de los mismos.

Estos heteroarilos, así como los anillos fenilo, pueden sustituirse con uno o más sustituyentes, donde los sustituyentes preferidos pueden seleccionarse de alquiloC₁-C₄, alqueniloC₂-C₄, alquiniloC₂-C₄, haloalquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₇, cicloalqueniloC₅-C₇, alcoxiC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alquiltioC₁-C₄, haloalquiltioC₁-C₄, alquilsulfinoC₁-C₄, haloalquilsulfinoC₁-C₄, alquilsulfoniloC₁-C₄, haloalquilsulfoniloC₁-C₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, hidroxialquiloC₁-C₄, formilo, carboxi, alquilcarboniloC₁-C₄, alcocicarboniloC₁-C₄, amidocarbonilo, alquilaminocarboniloC₁-C₄, dialquilaminocarboniloC₁-C₄, amino, alquilcarbonilaminoC₁-C₄, alcocicarbonilaminoC₁-C₄, alquilaminocarbonilaminoC₁-C₄, dialquilaminocarbonilaminoC₁-C₄, alquilsulfonilaminoC₁-C₄, haloalquilsulfonilaminoC₁-C₄, alquilsulfoniloxiC₁-C₄ y haloalquilsulfoniloxiC₁-C₄ y se seleccionan preferiblemente de alquiloC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, halo, ciano y nitro, especialmente alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fluoro, cloro y ciano.

El grupo G se refiere a hidrógeno, un catión de metal alcalino tal como sodio o potasio, catión de metal alcalinotérreo tal como calcio, catión de sulfonio (preferiblemente -S(alquiloC₁-C₆)₃⁺) o catión amonio (preferiblemente -NH₄⁺ o -N(alquiloC₁-C₆)₄⁺) o alquiloC₁-C₆, alqueniloC₃-C₆ o alquiniloC₃-C₆ o un grupo protector.

El grupo protector G se selecciona de alquiloC₁-C₈, haloalquiloC₂-C₈, fenilalquiloC₁-C₈ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁-C₈ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), alqueniloC₃-C₈, haloalqueniloC₃-C₈, alquiniloC₃-C₈, C(X^a)-R^a, C(X^b)-X^b-R^b, C(X^d)-N(R^c)-R^d, -SO₂-R^e, -P(X^e)(R^f)-R^g o CH₂-X^f-R^h, donde X^a, X^b, X^c, X^d, X^e y X^f son independientemente entre ellos oxígeno o azufre;

R^a es H, alquiloC₁-C₁₈, alqueniloC₂-C₁₈, alquiniloC₂-C₁₈, haloalquiloC₁-C₁₀, cianoalquiloC₁-C₁₀, nitroalquiloC₁-C₁₀, aminoalquiloC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, dialquilaminoC₂-C₈alquiloC₁-C₅, cicloalquilC₃-C₇alquiloC₁-C₅, alcoxiC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alqueniloC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiniloC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiltioC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfinoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfoniloC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilidenoaminoxilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilcarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alcocicarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, aminocarbonilalquiloC₁-C₅, alquilC₁-C₅aminocarbonilalquiloC₁-C₅, dialquilaminocarbonilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilC₁-C₅carbonilaminoalquiloC₁-C₅, N-alquilC₁-C₅carbonil-N-alquilC₁-C₅aminoalquiloC₁-C₅, trialkilsililC₃-C₆alquiloC₁-C₅, fenilalquiloC₁-C₅ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁-C₅ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC₂-C₅, cicloalquiloC₃-C₈, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro,

R^b es alquiloC₁-C₁₈, alqueniloC₃-C₁₈, alquiniloC₃-C₁₈, haloalquiloC₂-C₁₀, cianoalquiloC₁-C₁₀, nitroalquiloC₁-C₁₀, aminoalquiloC₂-C₁₀, alquilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, dialquilaminoC₂-C₈alquiloC₁-C₅, cicloalquilC₃-C₇alquiloC₁-C₅, alcoxiC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alqueniloC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiniloC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiltioC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfinoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfoniloC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilidenoaminoxilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilcarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alcocicarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, aminocarbonilalquiloC₁-C₅, alquilC₁-C₅aminocarbonilalquiloC₁-C₅, dialquilaminocarbonilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilC₁-C₅carbonilaminoalquiloC₁-C₅, N-alquilC₁-C₅carbonil-N-alquilC₁-C₅aminoalquiloC₁-C₅, trialkilsililC₃-C₆alquiloC₁-C₅, fenilalquiloC₁-C₅ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁-C₅ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC₃-C₅, cicloalquiloC₃-C₈, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro,

R^c y R^d son cada uno independientemente entre ellos hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, alqueniloC₃-C₁₀, alquiniloC₃-C₁₀, haloalquiloC₂-C₁₀, cianoalquiloC₁-C₁₀, nitroalquiloC₁-C₁₀, aminoalquiloC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, dialquilaminoC₂-C₈alquiloC₁-C₅, cicloalquilC₃-C₇alquiloC₁-C₅, alcoxiC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alqueniloC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiniloC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiltioC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfinoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfoniloC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilidenoaminoxilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilcarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alcocicarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, aminocarbonilalquiloC₁-C₅, alquilaminocarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, dialquilaminocarbonilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilcarbonilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, N-alquilcarbonilC₁-C₅-N-alquilaminoalquiloC₂-C₅, trialkilsililC₃-C₆alquiloC₁-C₅, fenilalquiloC₁-C₅ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁-C₅ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfinoC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC₂-C₅, cicloalquiloC₃-C₈, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃,

fenilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno o con nitro, o heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro.

5 En particular, el grupo protector G es un grupo -C(X^a)-R^a o -C(X^b)-X^c-R^b, y los significados de X^a, R^a, X^b, X^c y R^b son como se define anteriormente.

Preferiblemente, G se refiere a hidrógeno, un metal alcalino o metal alcalinotérreo, donde el hidrógeno es particularmente preferido.

10 Los grupos protectores G se seleccionan para permitir su eliminación por uno o una combinación de procesos bioquímicos, químicos o físicos para producir compuestos de fórmula I donde G es H antes, durante o después de su aplicación al área o las plantas tratadas. Los ejemplos de estos procesos incluyen escisión enzimática, hidrólisis química y fotólisis. Los compuestos que albergan dichos grupos G pueden ofrecer ciertas ventajas, tales como penetración mejorada de la cutícula de las plantas tratadas, tolerancia aumentada de los cultivos, compatibilidad o estabilidad mejorada en mezclas formuladas que contienen otros herbicidas, antídotos de herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas o insecticidas, o filtración reducida en los suelos.

15 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I, R¹ es metilo, etilo, halógeno, halometilo, vinilo, etinilo o halometoxi. Más preferiblemente, R¹ es metilo o etilo, especialmente etilo.

20 También se prefiere que R¹ sea -OCHF₂ o -CF₃.

Preferiblemente, R² y R³ son independientemente hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

25 Más preferiblemente, R² y R³ son independientemente hidrógeno, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₂, haloalquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fluoro, cloro, bromo o ciano, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁-C₂, haloalquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fluoro, cloro, bromo o ciano.

30 Los heteroarilos preferidos son tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo y tiazolilo.

Es particularmente preferido que R² sea hidrógeno y R³ sea fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₂, haloalquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fluoro, cloro, bromo o ciano.

35 Preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, vinilo o etinilo y, más preferiblemente, R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo.

Preferiblemente, R⁵ es hidrógeno, alquiloC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄ o alcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₄ y, más preferiblemente, R⁵ es hidrógeno o metilo, especialmente hidrógeno.

40 Preferiblemente, R⁶ es hidrógeno o metilo y, más preferiblemente, R⁶ es hidrógeno.

Preferiblemente, X es alquilenoc₁-c₂.

45 Más preferiblemente, X es metileno o etileno.

Preferiblemente, Y es alquilenoc₁-c₂ o alquilenoc₂.

50 Más preferiblemente, Y es alquilenoc₁-c₂, en particular etileno o etenileno.

En un grupo muy preferido de compuestos de fórmula I, R¹ es metilo o etilo, R² es hidrógeno, R³ es fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalquiloC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fluoro, cloro, bromo o ciano, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, X es metileno, Y es etileno y G es hidrógeno.

55 La invención también se refiere a las sales que los compuestos de fórmula I son capaces de formar con aminas, bases de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases de amonio cuaternario.

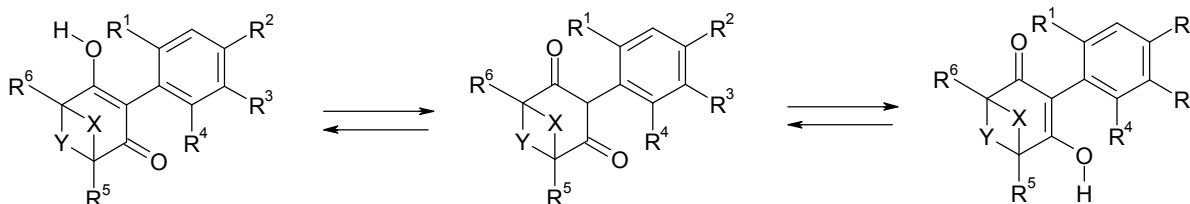
60 Entre los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos como formadores de sales, se deben mencionar especialmente los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, especialmente los hidróxidos de sodio y potasio. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sales.

65 Los ejemplos de aminas adecuadas para la formación de sales de amonio incluyen amoniaco, así como alquilaminasC₁-C₁₈ primarias, secundarias y terciarias, hidroxialquilaminasC₁-C₄ y alcoxilalquilaminasC₂-C₄, por ejemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina,

heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-but-2-enilamina, n-pent-2-enilamina, 2,3-dimetilbut-2-enilamina, dibut-2-enilamina, n-hex-2-enilamina, propilendiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por ejemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias, por ejemplo, anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- y p-toluidinas, fenilendiaminas, benzidinas, naftilaminas y o-, m- y p-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y diisopropilamina.

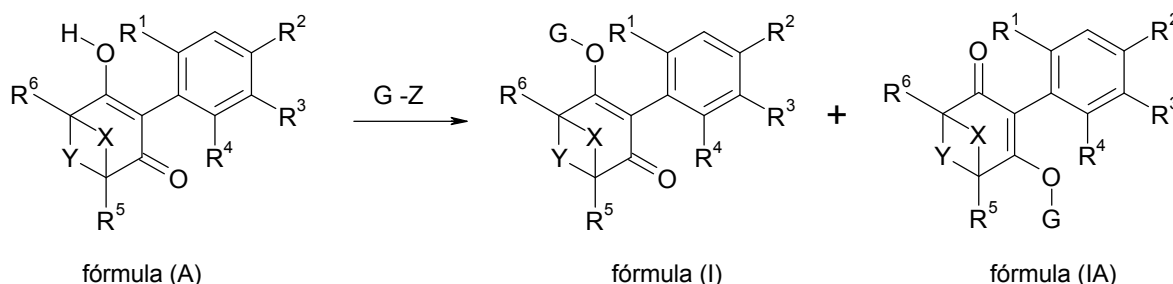
Las bases de amonio cuaternario preferidas adecuadas para la formación de sales corresponden, por ejemplo, con la fórmula $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$, donde R_a , R_b , R_c y R_d son cada uno independientemente de los demás alquilo C_1 - C_4 . Se pueden obtener otras bases de tetraalquilamonio adecuadas con otros aniones, por ejemplo, mediante reacciones de intercambio aniónico.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas. Cuando G es hidrógeno, por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas tautoméricas diferentes.



Esta invención abarca todos estos isómeros y tautómeros, y sus mezclas en todas las proporciones. Además, cuando los sustituyentes contienen dobles enlaces, pueden existir isómeros cis y trans. Estos isómeros también se encuentran dentro del alcance de los compuestos de fórmula I reivindicados.

Un compuesto de fórmula I donde G es alquilo C_1 - C_8 , haloalquilo C_2 - C_8 , fenilalquilo C_1 - C_8 (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , haloalcoxi C_1 - C_3 , alquiltio C_1 - C_3 , alquilsufinilo C_1 - C_3 , alquilsulfonilo C_1 - C_3 , halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquilo C_1 - C_8 (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , haloalcoxi C_1 - C_3 , alquiltio C_1 - C_3 , alquilsufinilo C_1 - C_3 , alquilsulfonilo C_1 - C_3 , halógeno, ciano o con nitro), alqueno C_3 - C_8 , haloalqueno C_3 - C_8 , alquino C_3 - C_8 , $C(X^a)-R^a$, $C(X^b)-X^c-R^b$, $C(X^d)-N(R^c)-R^d$, $-SO_2-R^e$, $-P(X^e)(R^f)-R^g$ o $CH_2-X^f-R^h$ donde X^a , X^b , X^c , X^d , X^e , X^f , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g y R^h son como se define anteriormente, puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (A), que es un compuesto de fórmula I donde G es H, con un reactivo G-Z, donde G-Z es agente de alquilación tal como un haluro de alquilo (la definición de haluros de alquilo incluye haluros de alquilo C_1 - C_8 simples tales como yoduro de metilo y yoduro de etilo, haluros de alquilo sustituidos tales como éteres de clorometilalquilo, $Cl-CH_2-X^f-R^h$, donde X^f es oxígeno, y sulfuros de clorometilalquilo, $Cl-CH_2-X^f-R^h$, donde X^f es azufre), un sulfonato de alquilo C_1 - C_8 , o un sulfato de dialquilo C_1 - C_8 , o con un haluro de alqueno C_3 - C_8 , o con un haluro de alquino C_3 - C_8 , o con un agente de acilación tal como un ácido carboxílico, $HO-C(X^a)R^a$, donde X^a es oxígeno, un cloruro de ácido, $Cl-C(X^a)R^a$, donde X^a es oxígeno, o anhídrido ácido, $[R^aC(X^a)]_2O$, donde X^a es oxígeno, o un isocianato, $R^cN=C=O$, o un cloruro de carbamoilo, $Cl-C(X^d)-N(R^c)-R^d$ (donde X^d es oxígeno y con la condición de que ninguno de R^c o R^d sea hidrógeno), o un tiocarbamoilo (X^d)- $N(R^c)-R^d$ (donde X^d es azufre y con la condición de que ninguno de R^c o sea R^d es hidrógeno) o un cloroformiato, $Cl-C(X^b)-X^c-R^b$, (donde X^b y X^c son oxígeno), o un clorotioformiato $Cl-C(X^b)-X^c-R^b$ (donde X^b es oxígeno y X^c es azufre), o un cloroditioformiato $Cl-C(X^b)-X^c-R^b$ (donde X^b y X^c son azufre), o un isotiocianato, $R^cN=C=S$, o por tratamiento secuencial con disulfuro de carbono y un agente alquilante, o con un agente fosforilante tal como un cloruro de fosforilo, $Cl-P(X^e)(R^f)-R^g$ o con un agente sulfonilante tal como un cloruro de sulfonilo $Cl-SO_2-R^e$, preferiblemente en presencia de al menos un equivalente de base. Los expertos en la materia reconocerán que, en ciertas circunstancias, por ejemplo, cuando R^5 es diferente de R^6 , estas reacciones pueden producir, además de un compuesto de fórmula I, un segundo compuesto de fórmula IA. Esta invención cubre tanto un compuesto de fórmula I como un compuesto de fórmula IA, junto con mezclas de estos compuestos en cualquier relación.



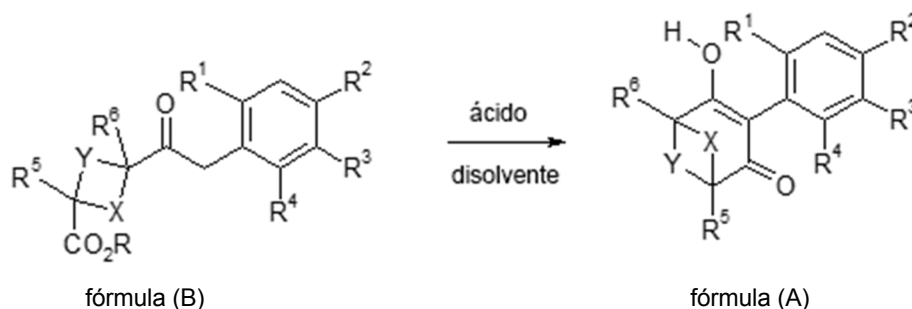
La O-alkilación de 1,3-dionas cíclicas es conocida; se describen métodos adecuados, por ejemplo, por T. Wheeler documento US4436666. Se han descrito procedimientos alternativos en M. Pizzorno y S. Albonico, *Chem. Ind.* (Londres), (1972), 425; H. Born *et al.*, *J. Chem. Soc.*, (1953), 1779; M. Constantino *et al.*, *Synth. Commun.*, (1992), 22 (19), 2859; Y. Tian *et al.*, *Synth. Commun.*, (1997), 27 (9), 1577, S. Chandra Roy *et al.*, *Chem. Letters*, 2006, 35 (n.º 1) 16 y P. Zubaidha *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, (2004), 45, 7187.

La O-acilación de 1,3-dionas cíclicas puede lograrse por procedimientos similares a los descritos, por ejemplo, por R. Haines, documento US4175135 y por T. Wheeler, documentos US4422870, US4659372 y US4436666. Normalmente las dionas de fórmula (A) se pueden tratar con el agente acilante en presencia de al menos un equivalente de una base adecuada, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado. La base puede ser inorgánica, tal como un hidróxido o carbonato de un metal alcalino, o un hidruro metálico, o una base orgánica tal como una amina terciaria o alcóxido metálico. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonato de sodio, hidróxido de sodio o potasio, hidruro de sodio, y las bases orgánicas adecuadas incluyen trialkilaminas, tales como trimetilamina y trietilamina, piridinas u otras bases de tipo amina tales como 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Las bases preferidas incluyen trietilamina y piridina. Los disolventes adecuados para esta reacción se seleccionan para que sean compatibles con los reactivos e incluyen éteres tales como tetrahydrofurano y 1,2-dimetoxietano y disolventes halogenados tales como diclorometano y cloroformo. Ciertas bases, tales como la piridina y trietilamina, se pueden utilizar con éxito como base y también como disolvente. Para casos en los que el agente acilante es un ácido carboxílico, la acilación se logra preferiblemente en presencia de un agente de acoplamiento tal como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y *N,N'*-carbodiimidazol, y una base tal como trietilamina o piridina en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano, diclorometano o acetonitrilo. Los procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, por W. Zhang y G. Pugh, *Tetrahedron Lett.*, (1999), 40 (43), 7595-7598 y T. Isobe y T. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, (1999), 64 (19), 6984.

La fosforilación de 1,3-dionas cíclicas se puede llevar a cabo utilizando un haluro de fosforilo o haluro de tiosforilo y una base mediante procedimientos análogos a los descritos por L. Hodakowski en el documento US4409153.

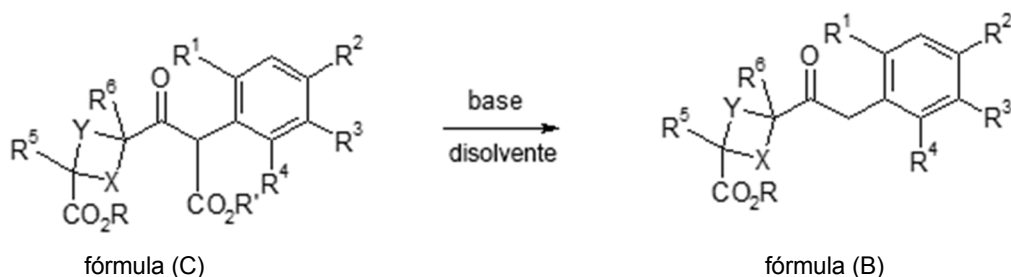
La sulfonilación de un compuesto de fórmula (A) se puede conseguir utilizando un haluro de alquil o arilsulfonilo, preferiblemente en presencia de al menos un equivalente de base, por ejemplo, mediante el procedimiento de C. Kowalski y K. Fields, *J. Org. Chem.*, (1981), 46, 197.

Los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse a través de la ciclación de compuestos de fórmula (B) preferiblemente en presencia de un ácido o base, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, por métodos análogos a los descritos por T. Wheeler, documento US4209532. Los compuestos de fórmula (B), donde R es hidrógeno pueden ciclarse en condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico o reactivo de Eaton, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como ácido acético, tolueno o diclorometano.



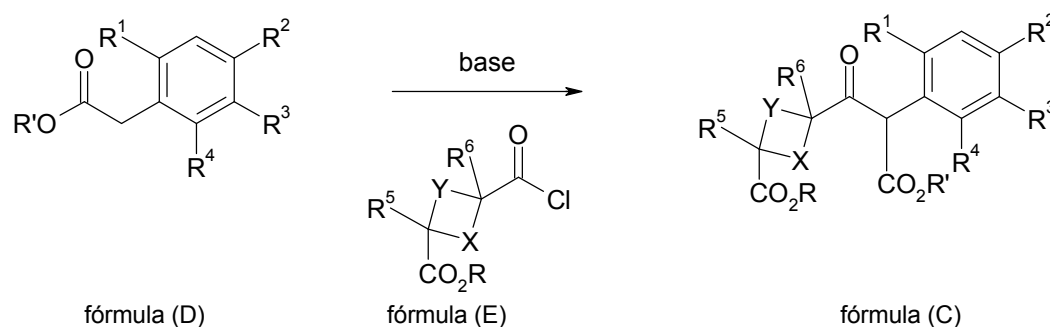
Los compuestos de fórmula (B), donde R es alquilo (preferiblemente metilo o etilo) pueden ciclarse en condiciones básicas, preferiblemente en presencia de al menos un equivalente de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio o hidruro de sodio y en un disolvente tal como tetrahydrofurano, tolueno, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (B), donde R es H pueden prepararse por saponificación de compuestos de fórmula (C), donde R' es alquilo (preferiblemente metilo o etilo) en condiciones convencionales, seguido de acidificación de la mezcla de reacción para lograr la descarboxilación, por procesos similares a los descritos, por ejemplo, por T. Wheeler, documento US4209532:

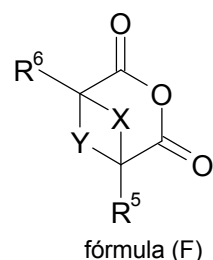


10 Los compuestos de fórmula (B), donde R es H pueden esterificarse en compuestos de fórmula (B), donde R es alquilo, en condiciones convencionales.

Los compuestos de fórmula (C), donde R es alquilo pueden prepararse tratando compuestos de fórmula (D) con cloruros de ácido carboxílico adecuados de fórmula (E), donde R es alquilo en condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen *tert*-butóxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y diisopropilamida de litio y la reacción se realiza preferiblemente en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o tolueno) a una temperatura entre -80°C y 30°C:



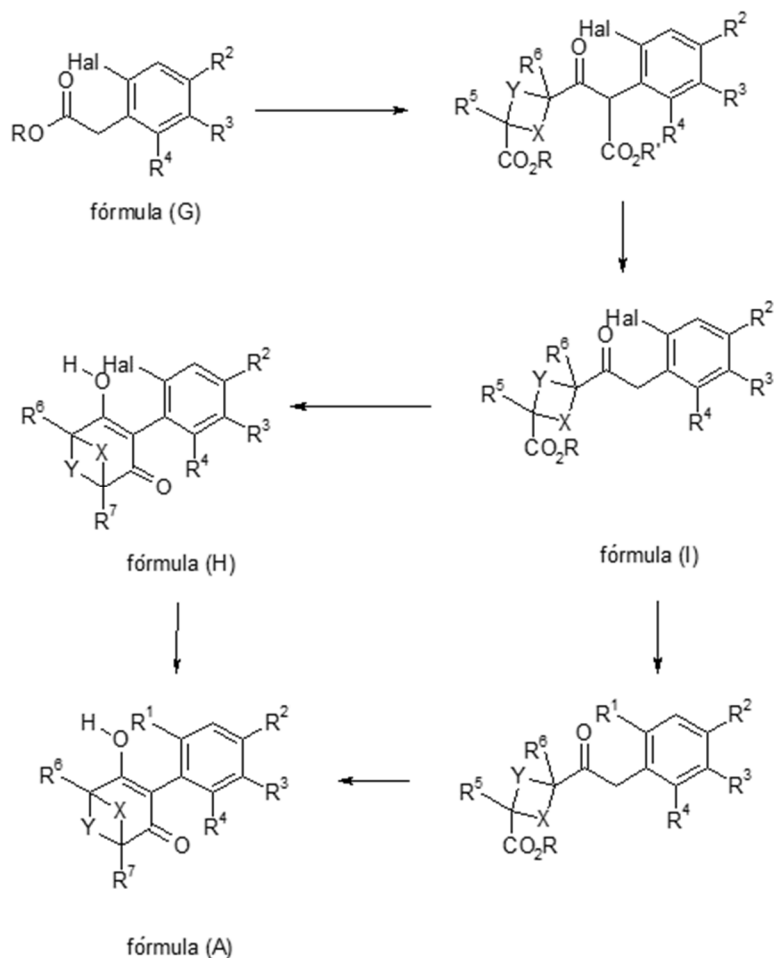
20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (C), donde R es H, pueden prepararse tratando compuestos de fórmula (D) con una base adecuada (tal como *tert*-butóxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y diisopropilamida de litio) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o tolueno) a una temperatura adecuada (entre -80°C y 30°C) y haciendo reaccionar el anión resultante con un anhídrido adecuado de fórmula (F):



30 Los compuestos de fórmula (E) y fórmula (F) son conocidos (véase, por ejemplo, K. Crowley, J. Am. Chem. Soc., (1964), Vol. 86, n.º 24, 5692-5693; E. Bercot y T. Rovis, J. Am. Chem. Soc., (2005), 127, 247-254; R. McDonald y R. Reitz, J. Am. Chem. Soc., (1976), Vol. 98, n.º 25, 8144-8155; A. Smith III *et al.*, J. Org. Chem., (1974), Vol. 39, n.º 12, 1607-1612; J. Baldwin y M. Lusch, J. Org. Chem., (1979), Vol. 44, n.º 12, 1923-1927; R. Carlson y K. May, Tetrahedron Lett., (1975), Vol. 16, n.º 11, 947-950; A. Börner *et al.*, Tetrahedron Asymmetry (2002), 13, 1615-1620) o pueden prepararse por métodos similares a partir de materiales de partida disponibles en el mercado.

35 Usando procedimientos similares a los resumidos anteriormente, y partiendo de ésteres de ácido fenilacético halogenados de fórmula (G) (donde Hal es cloro, bromo o yodo), pueden prepararse compuestos de fórmula (H). Los compuestos de fórmula (H) son compuestos de fórmula (A) donde R' es cloro, bromo o yodo. A su vez, los compuestos de fórmula (H) pueden convertirse en compuestos adicionales de fórmula (A) por reacción con compañeros de acoplamiento adecuados en las condiciones descritas en la bibliografía por Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille y reacciones relacionadas.

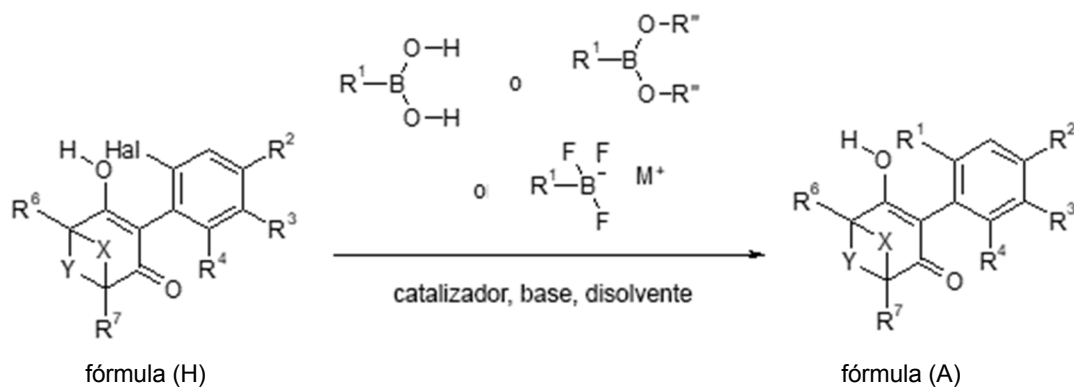
40



5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (H) puede tratarse con un ácido alquil o alquencilborónico, R¹-B(OH)₂, éster de boronato del mismo, R¹-B(ORⁿ)₂ (preferiblemente un éster donde el fragmento -B(ORⁿ)₂ representa un éster de boronato cíclico derivado de un 1,2- o a 1,3-alcanodiol, tal como pinacol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol y 2-metil-2,4-pentanodiol) o una sal de alquil-, alquencil- y alquenciltrifluoroborato de metal (especialmente potasio), R¹-BF₃⁻M⁺ en presencia de un catalizador de paladio adecuado, un ligando adecuado y una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado, en condiciones de Suzuki-Miyaura (véase, por ejemplo I. Kondolff, H. Doucet y M. Santelli, Tetrahedron, (2004), 60, 3813-3818; F. Bellina, A. Carpita y R. Rossi, Synthesis (2004), 15, 2419-2440; G. Molander y C-S Yun, Tetrahedron, (2002), 58, 1465-1470; G. Zou, Y. Reddy y J. Falck, Tetrahedron Lett., (2001), 42, 4213-7215; A. Suzuki, Journal of Organometallic Chemistry, (2002), 653, 83; H. Stefani, R. Cella y A. Vieira, Tetrahedron, (2007), 62, 3623-3658; G. Molander, C-S Yun, M. Ribagorda y B. Biolatto, J. Org. Chem., (2003), 68, 5534-5539; S. Darses, G. Michaud y J-P, Genêt, Eur. J. Org. Chem., (1999), 1877-1883).

10

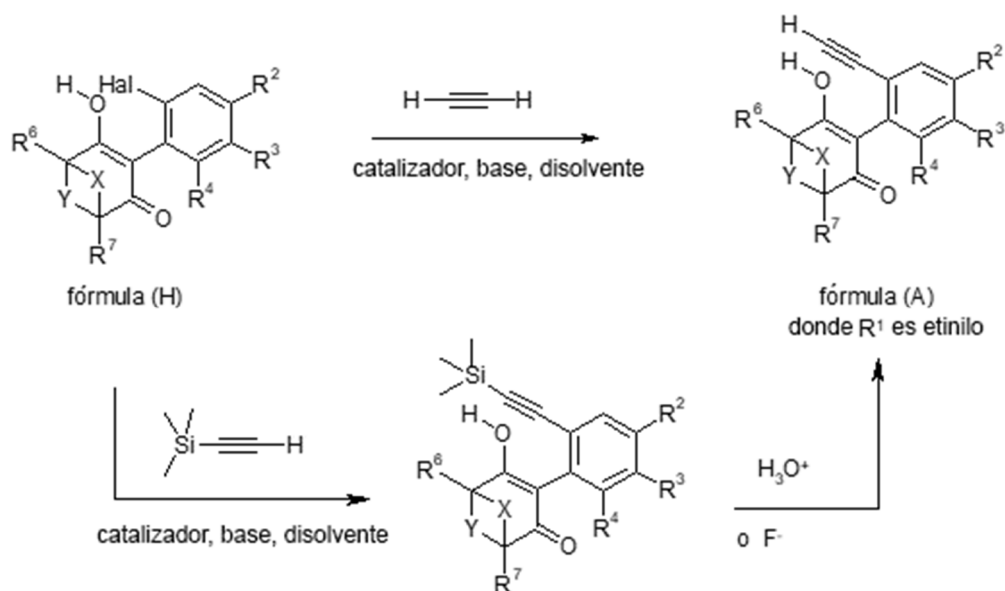
15



20 Como alternativa, un compuesto de fórmula (A), donde R¹ es etinilo puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (H) por tratamiento con acetileno, o trimetilsililacetileno, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, un ligando adecuado, y una base adecuada, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre adecuado y un

disolvente adecuado, como se describe, por ejemplo, por K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, (2002), 653, 46-49 y por N. Leadbeater y B. Tominack, *Tetrahedron Lett.*, (2003), 8653-8656. Los expertos en la materia apreciarán que una reacción que implica trimetilsililacetileno requerirá una etapa de hidrólisis adicional usando condiciones bien conocidas (véase, por ejemplo, S. Coutts *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, (1994), Vol. 35, n.º 29, 5109-5112; C. Hutton *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, (2004), 45, 6657-6660).

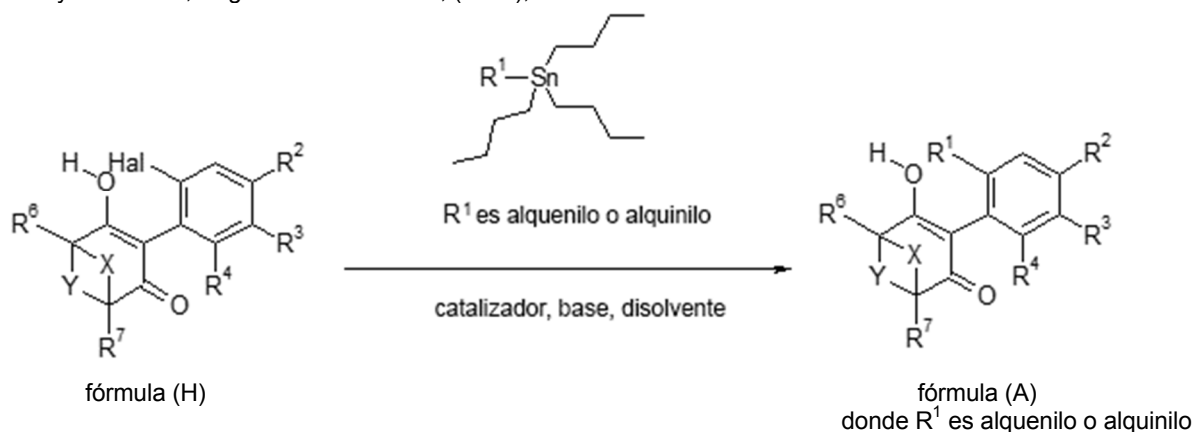
5



10 Un compuesto de fórmula (A), donde R¹ es etinilo puede reducirse en un compuesto de fórmula (A), donde R¹ es etilo en condiciones convencionales (por ejemplo, por hidrogenación catalítica).

En una estrategia adicional para un compuesto de fórmula (A), donde R¹ es alquenoilo o alquinilo, un compuesto de fórmula (H) puede acoplarse con un alqueni- o alquinilestannano en las condiciones presentadas en la bibliografía para lograr la reacción de Stille (para una revisión de la reacción de Stille, véase V. Farina, V. Krishnamurthy y W.Scott, *Org. React.*, (1997), 50, 1-652). Preferiblemente, el alqueni- o alquinilestannano es un tributilestannano, (Bu₃Sn-R¹), y la reacción se realiza en presencia de un catalizador de paladio adecuado, un ligado adecuado y opcionalmente en presencia de un cocatalizador de cobre y un aditivo como se describe, por ejemplo, por S. Mee, V. Lee y J. Baldwin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2004), 1132-1136.

15



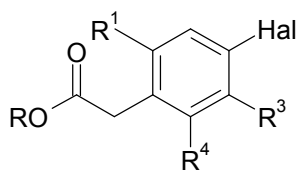
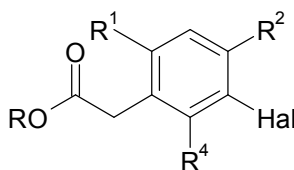
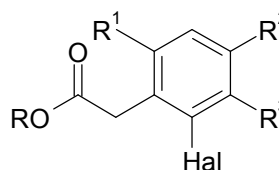
20

25 Como anteriormente, un compuesto de fórmula (A), donde R¹ es alquenoilo o alquinilo, puede reducirse en un compuesto de fórmula (A), donde R¹ es alquilo, por condiciones conocidas (por ejemplo, por hidrogenación catalítica).

Los expertos en la materia reconocerán que los acoplamientos cruzados anteriores puede realizarse, en su lugar, en condiciones similares sobre un compuesto de fórmula I; la ciclación posterior en las condiciones descritas previamente para un compuesto de fórmula (B) también producirá compuestos de fórmula (A).

30

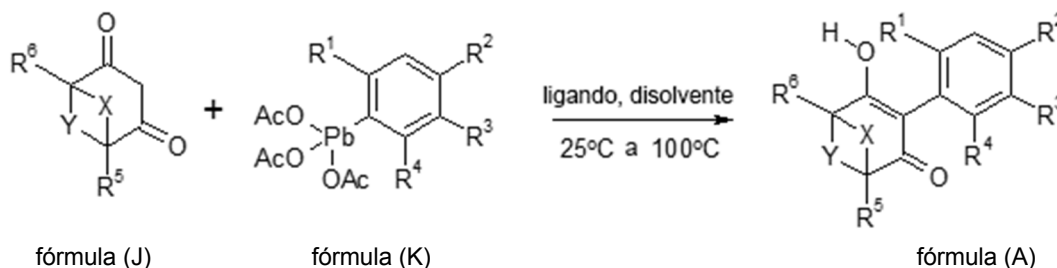
Además, los expertos en la materia también apreciarán que pueden prepararse compuestos adicionales de fórmula (A) a partir de los intermedios G_a, G_b y G_c en condiciones similares usando reactivos apropiados.

fórmula (G_a)fórmula (G_b)fórmula (G_c)

- 5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (G_b) pueden convertirse en compuestos de fórmula (D), donde R³ es arilo
 opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido por reacción con un ácido aril- o heteroarilborónico
 adecuado, R³-B(OH)₂, o éster adecuado del mismo, o con una sal de aril- o heteroariltrifluoroborato de metal
 (especialmente potasio), en presencia de un catalizador de paladio adecuado en condiciones conocidas de Suzuki-
 Miyaura (véase, por ejemplo, S-D Cho *et al.*, *Tetrahedron*, (2007), 63, 1345-1352; M. Lysén y K. Köhler, *Synthesis*,
 10 (2006), 4, 692-698; G. Zhang, *Synthesis*, (2005), 4, 537-542; F. Bellina, A. Carpita y R. Rossi, *Synthesis* (2004), 15,
 2419-2440; S. Walker, T. Barder, J. Martinelli y S. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2004), 43, 1871-1876; Y.
 Wang y D. Sauer, *Org. Lett.*, (2004), 6 (16), 2793-2796; T. Barder y S. Buchwald, *Org. Lett.*, (2004), 6 (16), 2649-
 2652; A. Bouillon *et al.*, *Tetrahedron*, (2003), 59, 10043-10049; A. Littke y G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2002), 41,
 4176-4211; F. Lieb *et al.*, documento WO99/48869). Estos compuestos de fórmula (D) pueden convertirse en
 15 compuestos de fórmula (A) por métodos descritos previamente.

En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula (A) puede prepararse por reacción de un compuesto de
 fórmula (J) con un tricarboxilato de fenilplomo, preferiblemente un triacetato de fenilplomo de fórmula (K), en
 presencia de un ligando adecuado (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, biperidina y 1,10-
 20 fenantrolina, preferiblemente de uno a diez equivalentes de 4-dimetilaminopiridina con respecto al compuesto (J)) en
 un disolvente adecuado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano y tolueno, preferiblemente cloroformo y
 opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como tolueno) a 25°C hasta 100°C (preferiblemente a 60-90°C).
 En la bibliografía se describen reacciones similares (véase, por ejemplo, J. Pinhey, B. Rowe, *Aust. J. Chem.*, (1979),
 32, 1561-1566; J. Morgan, J. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*; (1990), 3, 715-720).

25



fórmula (J)

fórmula (K)

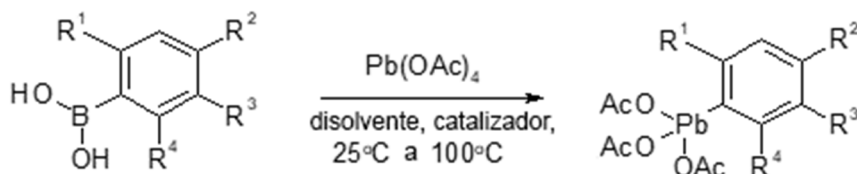
fórmula (A)

- Los compuestos de fórmula (J) son compuestos conocidos o pueden prepararse por rutas análogas a las descritas
 30 en la bibliografía (véase, por ejemplo, S. Spessard y B. Stoltz, *Organic Letters*, (2002), Vol. 4, n.º 11, 1943-1946; F.
 Effenberger *et al.*, *Chem. Ber.*, (1984), 117, 3280-3296; W. Childers *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, (2006), 2217-2218; W.
 Childers *et al.*, documento US2006/0004108; H. Schneider y C. Luethy, documento EP1352890; D. Jackson, A.
 Edmunds, M. Bowden y B. Brockbank, documento WO2005/105745 y documento WO2005/105717; R. Beaudegnies,
 C. Luethy, A. Edmunds, J. Schaezter y S. Wendeborn, documento WO2005/123667; J-C. Beloeil, J-Y. Lallemand, T.
 Prange, *Tetrahedron*, (1986), Vol. 42, n.º 13, 3491-3502; H. Favre *et al.*, *Can. J. Chem.* (1956), 34, 1329-39).

35

Un compuesto de fórmula (K) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (L) por tratamiento con
 tetraacetato de plomo en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloroformo) a 25°C hasta 100°C (preferiblemente 25-
 40 50°C), opcionalmente en presencia de un catalizador tal como diacetato de mercurio de acuerdo con procedimientos
 descritos en la bibliografía (por ejemplo, véase K. Shimi, G. Boyer, J-P. Finet y J-P. Galy, *Letters in Organic
 Chemistry*, (2005), 2, 407-409; J. Morgan y J. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1990), 3, 715-720).

40



fórmula (L)

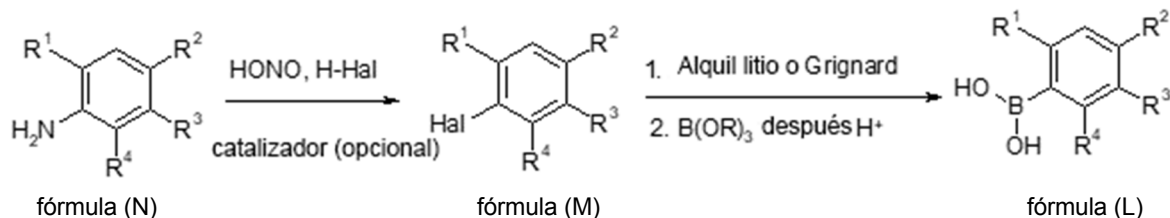
fórmula (K)

45

Un ácido arilborónico de fórmula (L), o éster del mismo, puede prepararse a partir de un haluro de arilo de fórmula (M), donde Hal es Br o I por métodos conocidos (véase, por ejemplo, M. Murata *et al.*, *Synthesis*, (2007), 3, 351-354; T. Ishiyama, M. Murata y N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, (1995), 60, 7508-7510; W.J. Thompson y J. Gaudino, *J. Org. Chem.*, (1984), 49, 5237 y R.T. Hawkins *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, (1960), 82, 3053). Por ejemplo, un haluro de fenilo de fórmula (M) puede tratarse con un haluro de alquil-litio o alquilmagnesio a baja temperatura, y el reactivo de arilmagnesio o aril-litio obtenido después puede dejarse reaccionar con un trialquilborato para dar un dialquilboronato de arilo que puede hidrolizarse en un ácido arilborónico de fórmula (L) en condiciones ácidas u otras condiciones conocidas:

5

10



Un haluro de fenilo de fórmula (M) puede prepararse a partir de una anilina de fórmula (N) por métodos conocidos, por ejemplo, la reacción de Sandmeyer, a través de la sal de diazonio correspondiente (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3.º edición, John Wiley and Sons, páginas 647-648 y referencias en el mismo. Para ejemplos adicionales, véase también W. Denney *et al.*, *J. Med. Chem.*, (1991), 34, 217-222; P. Knochel *et al.*, *Synthesis*, (2007), n.º 1, 81-84). Como alternativa, una anilina de fórmula (N) puede someterse a diazotización, la sal de diazonio puede tratarse con un agente de borilación tal como bis(pinacolato)diboro en condiciones descritas, por ejemplo, por D. Willis y R. Strongin, *Tetrahedron Lett.*, (2000), 41, 8683-8686, y el éster de boronato resultante puede hidrolizarse como anteriormente para dar un ácido arilborónico adicional de fórmula (L).

15

20

Las anilinas de fórmula (N) son compuestos conocidos, o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos por métodos conocidos.

25

30

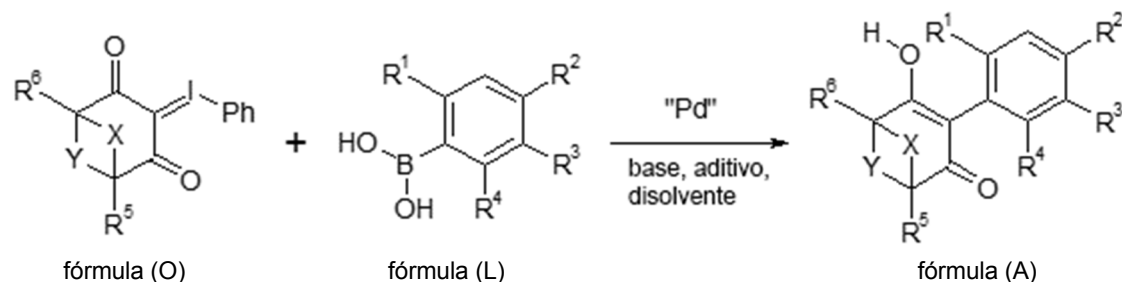
35

En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula (A) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (O) por reacción con un ácido fenilborónico de fórmula (L) en presencia de un catalizador de paladio adecuado y una base, preferiblemente en un disolvente adecuado. Los catalizadores de paladio adecuados son generalmente complejos de paladio (II) o paladio (0), por ejemplo, dihaluros de paladio (II), acetato de paladio (II), sulfato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclopentilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). El catalizador de paladio también puede prepararse "in situ" a partir de compuestos de paladio (II) o paladio (0) por formación de complejos con los ligandos deseados por, por ejemplo, combinación de la sal de paladio (II) de la que se tienen que formar complejos, por ejemplo, dicloruro de paladio (II) (PdCl₂) o acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), junto con el ligando deseado, por ejemplo, trifenilfosfina (PPh₃), triciclopentilfosfina o triciclohexilfosfina y el disolvente seleccionado, con un compuesto de fórmula (O), un compuesto de fórmula (L) y una base. También son adecuados los ligandos bidentados, por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 1,2-bis(difenilfosfino)etano. Calentando el medio de reacción, el complejo de paladio (II) o el complejo de paladio (0) deseado para la reacción de acoplamiento C-C se forma, por tanto, "in situ", y después inicia la reacción de acoplamiento C-C.

40

45

Los catalizadores de paladio se usan en una cantidad de un 0,001 a un 50% en moles, preferiblemente en una cantidad de un 0,1 a un 15% en moles, basada en el compuesto de fórmula (O). Más preferiblemente, la fuente de paladio es acetato de paladio, la base es hidróxido de litio y el disolvente es una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua en una relación de 4:1 a 1:4. La reacción también puede realizarse en presencia de otros aditivos, tales como sales de tetraalquilamonio, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio:

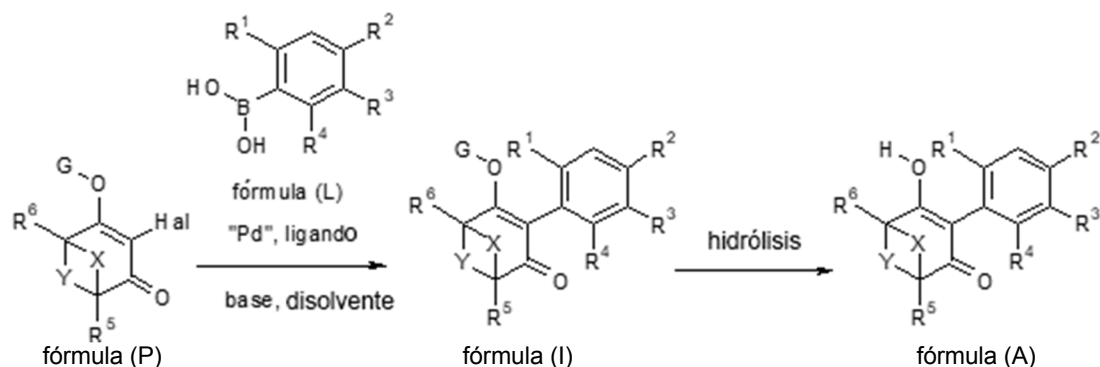


Un compuesto de fórmula (O) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (J) por tratamiento con (diacetoxi)yodobenceno de acuerdo con los procedimientos de K. Schank y C. Lick, *Synthesis*, (1983), 392, o de Z Yang *et al.*, *Org. Lett.*, (2002), 4 (n.º 19), 3333:

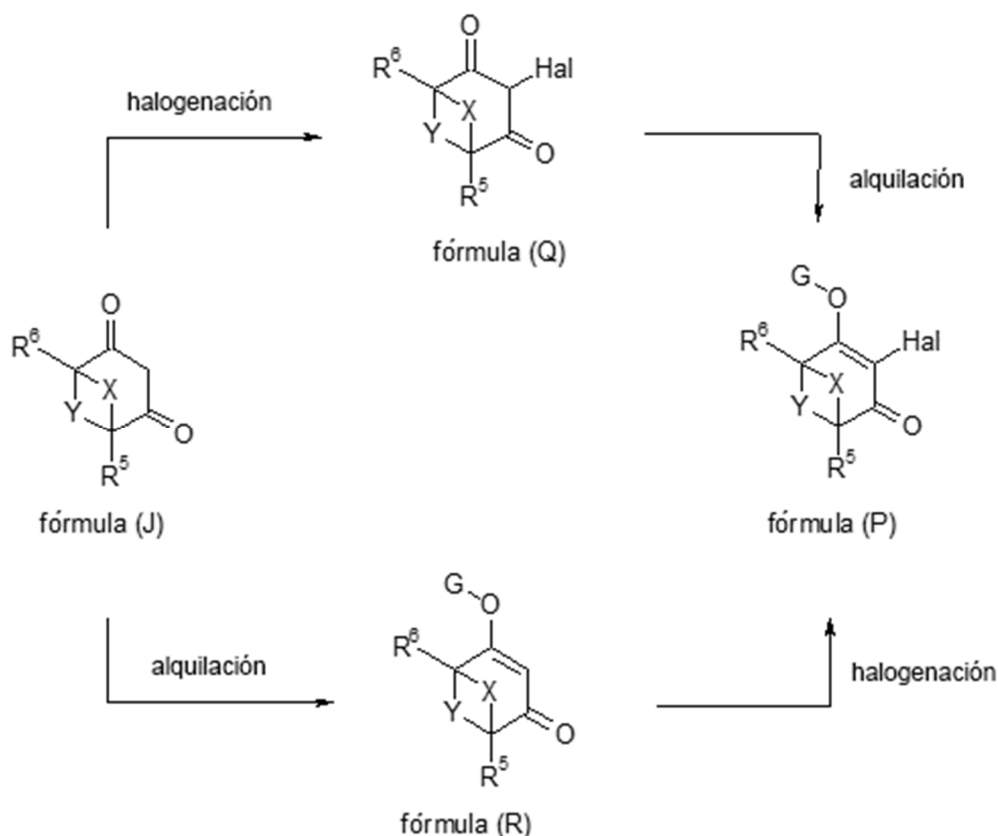
50



En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula (A) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula I, donde G es alquilo_{C₁₋₄}, por hidrólisis, preferiblemente en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. Un compuesto de fórmula I, donde G es alquilo_{C₁₋₄}, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (P), donde Hal es un halógeno (preferiblemente bromo o yodo), con un ácido fenilborónico de fórmula (L) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, un 0,001-50% de acetato de paladio (II) con respecto al compuesto (P)) y una base (por ejemplo, de 1 a 10 equivalentes de fosfato de potasio con respecto al compuesto (P)) y preferiblemente en presencia de un ligando adecuado (por ejemplo, un 0,001-50% de (2-diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxibifenilo con respecto al compuesto (P)), y en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno), preferiblemente entre 25°C y 200°C. Se conocen acoplamientos similares en la bibliografía (véase, por ejemplo, Y. Song, B. Kim y J.-N. Heo, *Tetrahedron Letters*, (2005), 46(36), 5987-5990).



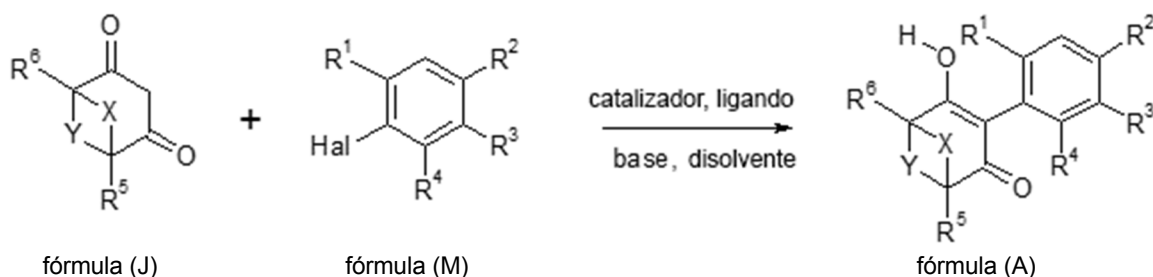
Un compuesto de fórmula (P), donde G es alquilo_{C₁₋₄}, puede prepararse por halogenación de un compuesto de fórmula (J), seguido de alquilación del haluro resultante de fórmula (Q) con un haluro de alquilo_{C₁₋₄} u ortoformiato de trialquilo_{C₁₋₄} en condiciones conocidas, por ejemplo, por los procedimientos de R. Shepherd y A. White (*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1987), 2153) e Y.-L. Lin *et al.* (*Bioorg. Med. Chem.* 10 (2002) 685-690). Como alternativa, un compuesto de fórmula (P) puede prepararse alquilando un compuesto de fórmula (J) con un haluro de alquilo_{C₁₋₄} o un ortoformiato de trialquilo_{C₁₋₄}, y halogenando la enona resultante de fórmula (R) en condiciones conocidas (véase, por ejemplo, Y. Song, B. Kim y J.-N. Heo, *Tetrahedron Letters* (2005), 46(36), 5987-5990).



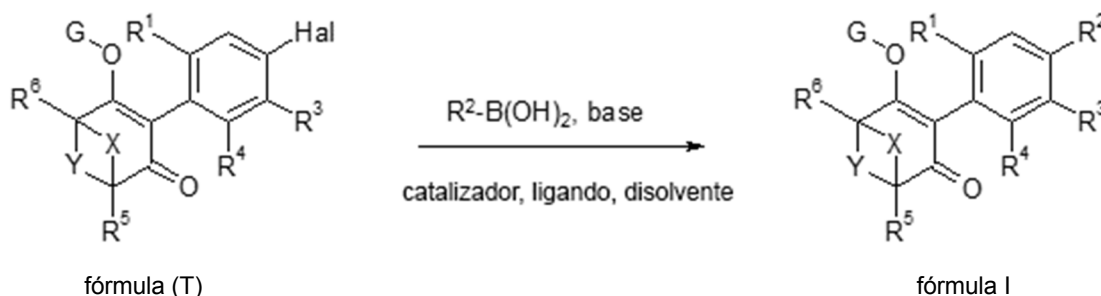
En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula (A) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (J) con un compuesto de fórmula (M) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base, preferiblemente en presencia de un ligando adecuado y en un disolvente adecuado, y opcionalmente bajo radiación de microondas. Los catalizadores de paladio adecuados son generalmente complejos de paladio (II) o paladio (0), por ejemplo, dihaluros de paladio (II), acetato de paladio (II), sulfato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Las bases adecuadas incluyen carbonatos, fosfatos, alcóxidos y amidas de metales alcalinos. Los ligandos adecuados incluyen fosfinas, por ejemplo, 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(di-*o*-tolilfosfino)ferroceno, Xantphos, (2-di-*t*-butilfosfino)-2'-metilbifenilo, (2-diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo, (2-diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y similares. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano. Los catalizadores de paladio se usan en una cantidad de un 0,001 a un 50% en moles, preferiblemente en una cantidad de un 0,1 a un 15% en moles, basada en el compuesto de fórmula (J). Preferiblemente, los ligandos se usan en una relación de 1:1 a 2:1 con respecto al catalizador de paladio. Preferiblemente, se usa de uno a cinco equivalentes de base (con respecto a un compuesto de fórmula (J)), más preferiblemente de dos a tres equivalentes. Incluso más preferiblemente, la fuente de paladio es acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (especialmente acetato de paladio (II)), el ligando es (2-diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, la base es fosfato de potasio y el disolvente es 1,2-dimetoxietano.

Se informa de condiciones similares en la bibliografía para lograr la arilación de 1,3-dionas carbocíclicas (véase, por ejemplo, J. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. (2000), 122, 1360-1370; B. Hong *et al.*, documento WO 2005/000233).

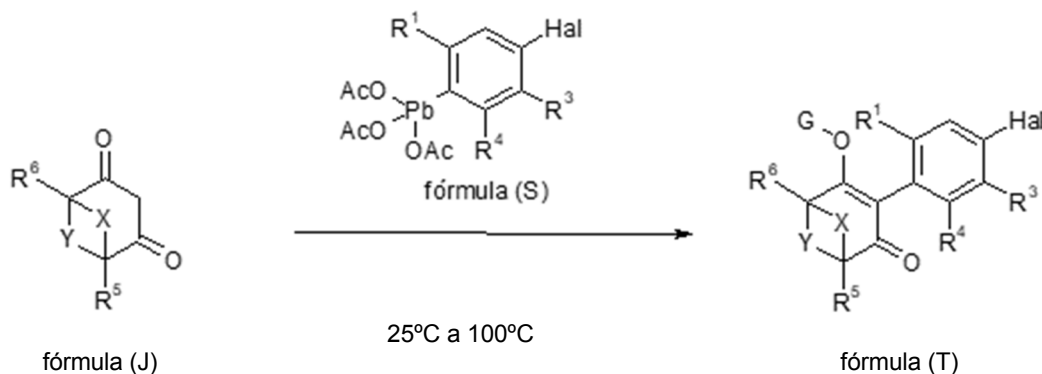
Como alternativa, un compuesto de fórmula (A) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (J) con un compuesto de fórmula (M) en presencia de un catalizador de cobre adecuado (por ejemplo, un 0,001-50% de yoduro de cobre (I) con respecto al compuesto (J)) y una base (por ejemplo, de 1 a 10 equivalentes de carbonato de potasio con respecto al compuesto (J)) y preferiblemente en presencia de un ligando adecuado (por ejemplo, un 0,001-50% de L-prolina con respecto al compuesto (J)) y en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido), preferiblemente entre 25°C y 200°C. Se conocen acoplamiento similares en la bibliografía (véase, por ejemplo, Y. Jiang, N. Wu, H. Wu, M. He, Synlett, (2005), 18, 2731-2734).



- 5 En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (T) con un ácido fenil- o heteroarilborónico de fórmula $R^2-B(OH)_2$, o un derivado adecuado, tal como un trifluoroborato de metal (especialmente potasio) o éster (tales como los derivados de un 1,2- o un 1,3-alcanodiol, por ejemplo, pinacol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol y 2-metil-2,4-pentanodiol) en condiciones de Suzuki-Miyaura.



- 10 Un compuesto de fórmula (T), donde G es H, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (J) con un tricarboxilato de fenilplomo, preferiblemente un triacetato de fenilplomo de fórmula (S), donde Hal es cloro o bromo, en presencia de un ligando adecuado (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, biperidina y 1,10-fenantrolina, preferiblemente de uno a diez equivalentes de 4-dimetilaminopiridina con respecto al compuesto (S)) en un disolvente adecuado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano y tolueno, preferiblemente cloroformo y opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como tolueno) a 25°C hasta 100°C (preferiblemente 60-90°C).



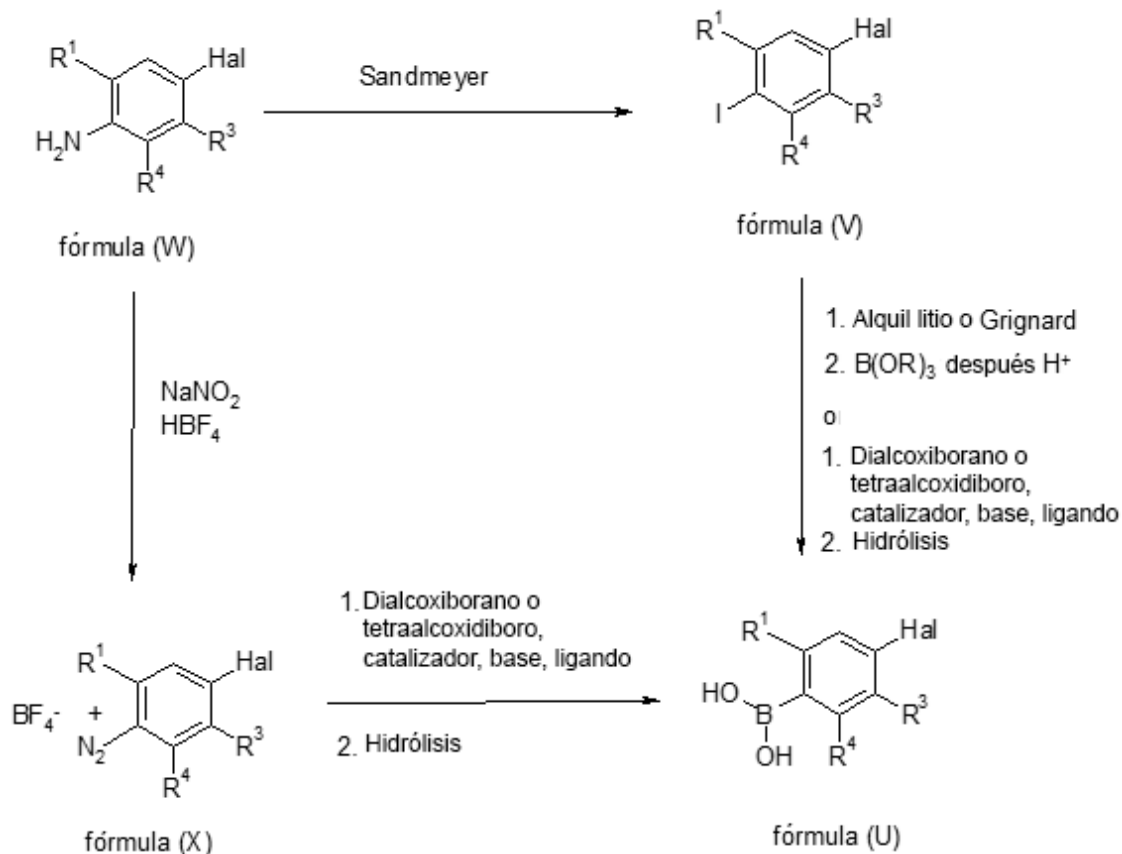
- 25 Un compuesto de fórmula (S) puede prepararse a partir de un ácido fenilborónico de fórmula (U) por condiciones similares a las usadas para preparar un compuesto de fórmula (K) a partir de un compuesto de fórmula (L).



- 30 Un compuesto de fórmula (U) puede prepararse a partir de un yoduro de fenilo de fórmula (V) por métodos conocidos. La borilación de un yoduro de fenilo de fórmula (V) puede lograrse en una diversidad de condiciones conocidas (véase, por ejemplo, W. Zhu y D. Ma, *Org. Lett.*, (2006), Vol. 6, n.º 2 (261-263); M. Murata *et al.*, *Synthesis*, 2007, n.º 3, 351-354; K-T Wong *et al.*, *J. Org. Chem.*, (2002) 67, 1041-1044); también se conoce la hidrólisis del fenilborato resultante en un ácido fenilborónico de fórmula (U) (véase, por ejemplo, S. Coutts *et al.*,

Tetrahedron Lett., (1994), Vol. 35, n.º 29, 5109-5112; C. Hutton *et al.*, Tetrahedron Lett., (2004), 45, 6657-6660). Un yoduro de fenilo de fórmula (V) puede prepararse a partir de una anilina de fórmula (W), usando una diversidad de diferentes condiciones de reacción (véase, por ejemplo, P. Knochel *et al.*, Synthesis, (2007), n.º 1, 81-84 y referencias en el mismo).

5

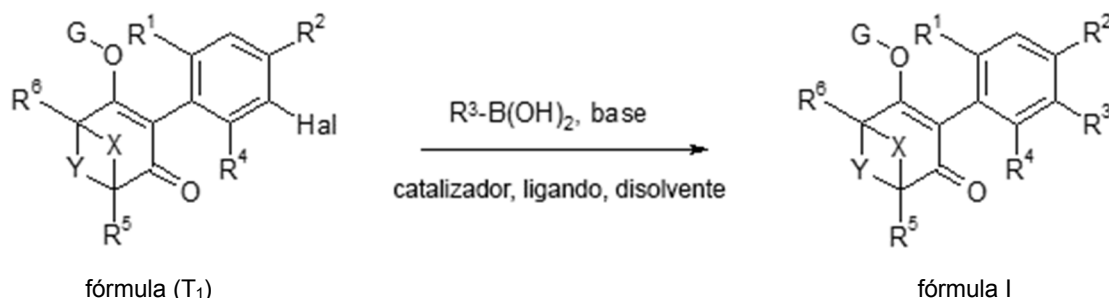


Como alternativa, un compuesto de fórmula (U) puede prepararse a partir de una anilina de fórmula (W) por diazotización para dar una sal de fenildiazonio de fórmula (X), seguida de borilación de la sal de diazonio resultante de acuerdo con procedimientos descritos, por ejemplo, por D. Willis y R. Strongin, (Tetrahedron Lett., (2000), 41, 8683-8686) y el éster de boronato resultante puede convertirse en el ácido borónico de fórmula (U) como anteriormente.

10

En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (T₁) con un ácido fenil- o heteroarilborónico de fórmula R³-B(OH)₂, o un derivado adecuado, tal como un trifluoroborato de metal (especialmente potasio) o éster (tales como los derivados de un 1,2- o un 1,3-alcanodiol, por ejemplo, pinacol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol y 2-metil-2,4-pentanodiol) en condiciones de Suzuki-Miyaura.

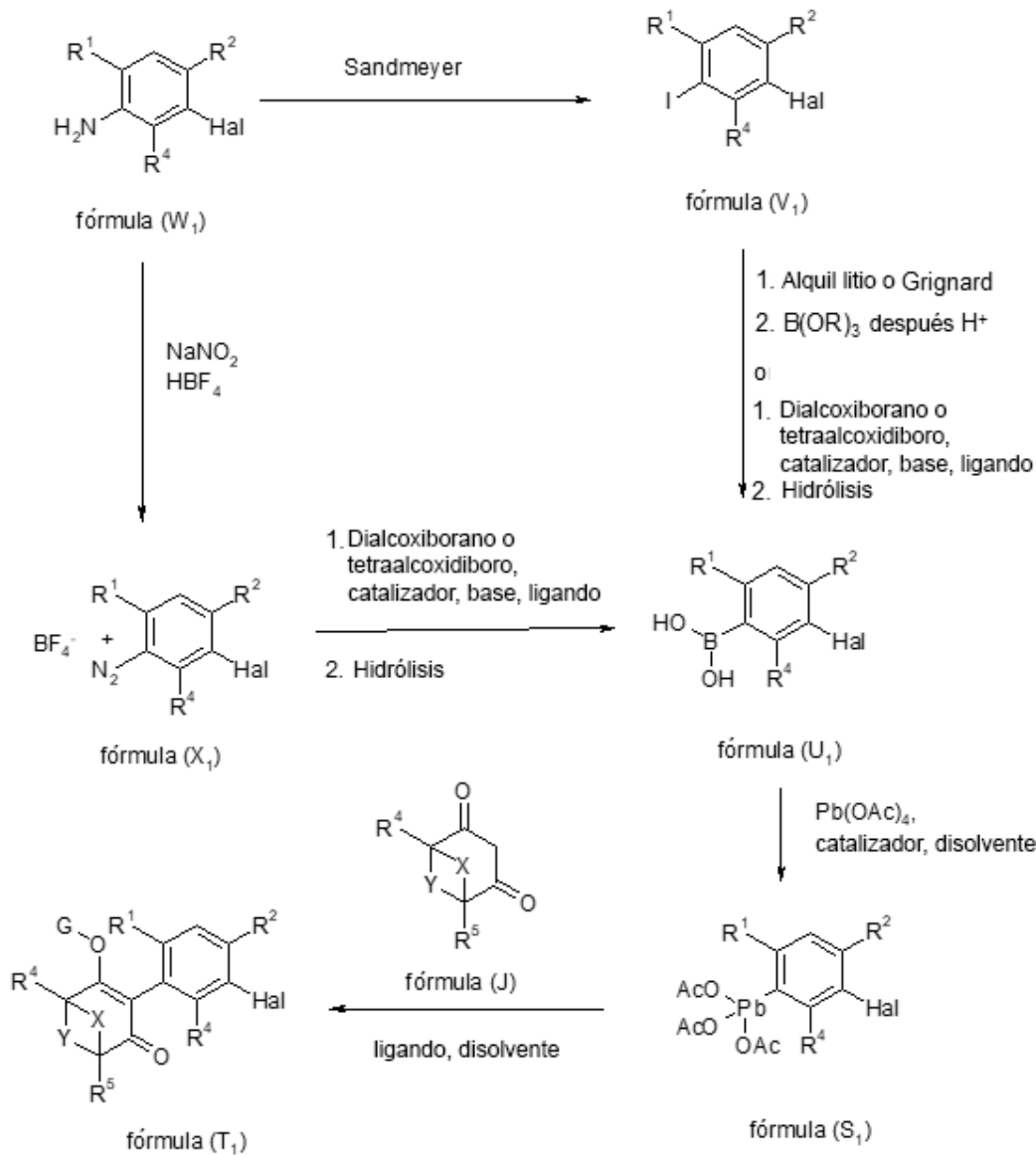
15



20

Un compuesto de fórmula (T₁), donde G es H, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (W₁) por procedimientos análogos a los usados en la preparación de un compuesto de fórmula (T) a partir de un compuesto de fórmula (W):

25



Las anilinas de fórmula (W) y fórmula (W₁) son compuestos conocidos, o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos por métodos conocidos.

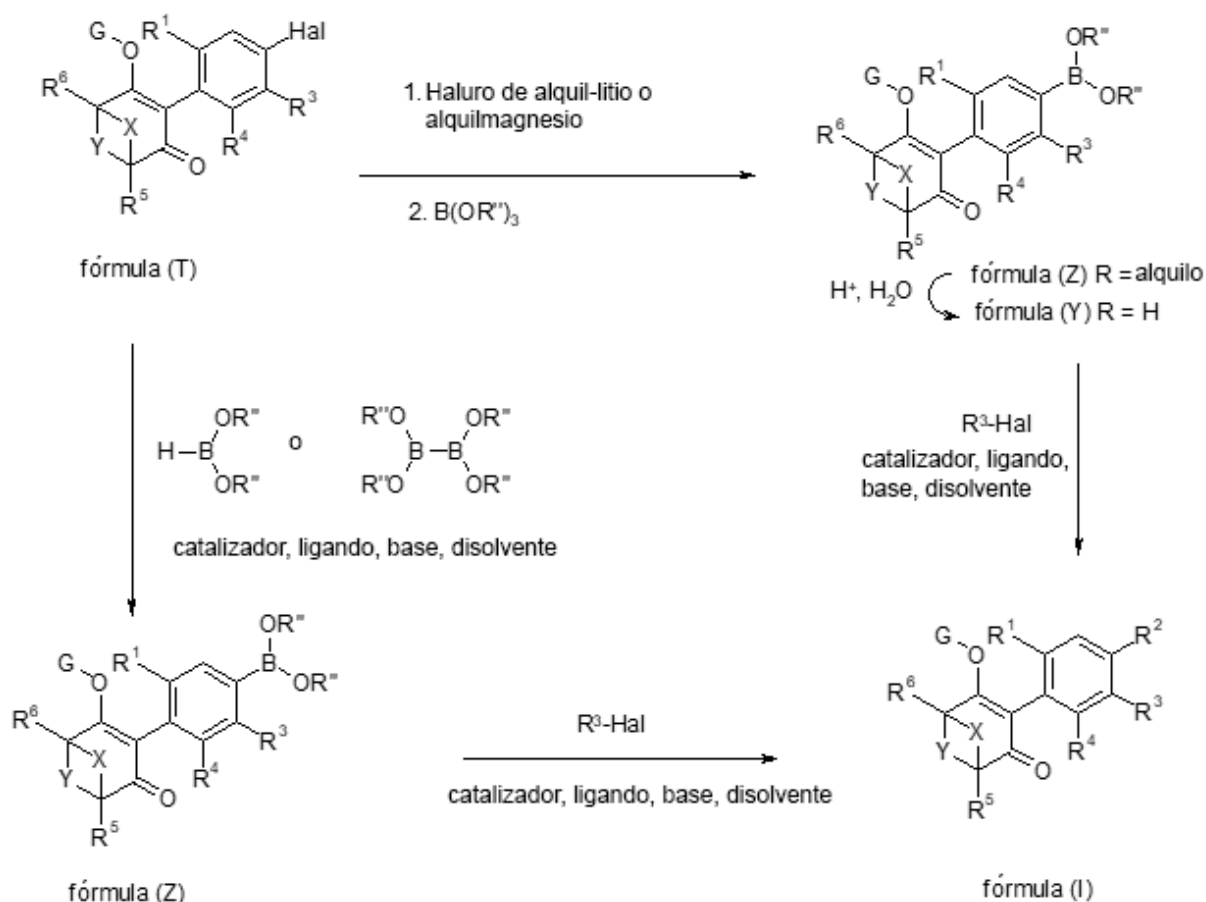
5 Los compuestos de las fórmulas (T) y (T₁) se han diseñado particularmente para la síntesis de los compuestos de fórmula I.

10 En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula I puede prepararse a partir de un ácido fenilborónico de fórmula (Y), o un éster o sal adecuada del mismo, por acoplamiento cruzado con un haluro de fenilo o heteroarilo, R²-Hal, donde Hal es preferiblemente cloro, bromo, yodo en condiciones de Suzuki-Miyaura.

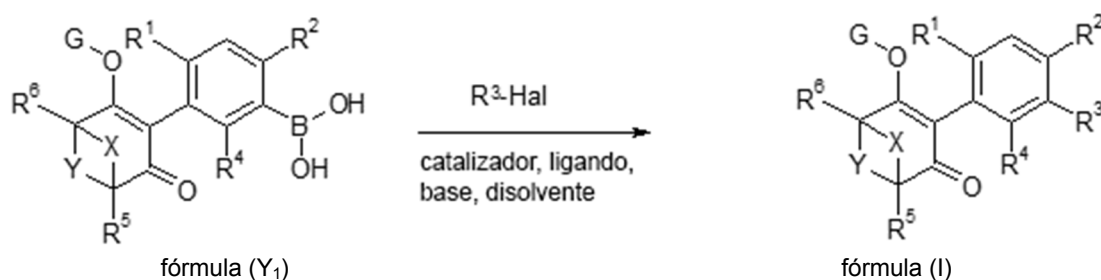


15

Un compuesto de fórmula (Y) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (T) por tratamiento con al menos dos equivalentes de un agente de metalizado adecuado tal como un haluro de alquil-litio o de alquilmagnesio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, o por tratamiento con al menos un equivalente de una base adecuada (tal como hidruro de sodio) seguido de tratamiento del anión resultante con al menos un equivalente de un agente de metalizado adecuado en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, y haciendo reaccionar la especie organometálica resultante con un agente de borilación adecuado tal como trimetilborato, para dar un fenilboronato de fórmula (Z) donde R^{''} es un grupo alquilo, preferiblemente metilo. Un boronato de fenilo de fórmula (Z) puede hidrolizarse en condiciones ácidas para dar un ácido fenilborónico de fórmula (Y). Como alternativa, un compuesto de fórmula (T) puede hacerse reaccionar con un reactivo de borilación, H-B(OR^{''})₂ o (R^{''}O)₂B-B(OR^{''})₂, en condiciones conocidas (véase, por ejemplo, M. Miruta *et al.*, Synlett, (2006), 12, 1867-1870; N. Miyaura *et al.*, J. Org. Chem., (1995), 60, 7508 y W. Zhu y D. Ma, Org. Lett., (2006), 8 (2), 261), para dar un compuesto de fórmula (Z). Los reactivos de borilación adecuados incluyen bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro, bis(hexileno glicolato)diboro y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Un compuesto de fórmula (Z), donde el fragmento -B(OR^{''})₂ representa un éster de boronato cíclico adecuado, puede acoplarse con un haluro de fenilo o heteroarilo R³-Hal, en condiciones de Suzuki-Miyaura.



Como alternativa, un compuesto de fórmula I puede prepararse a partir de un ácido fenilborónico de fórmula (Y₁), o un éster o sal adecuada del mismo, por acoplamiento cruzado con un haluro de fenilo o heteroarilo, R²-Hal, donde Hal es preferiblemente cloro, bromo, yodo en condiciones de Suzuki-Miyaura.



Un compuesto de fórmula (Y₁) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (T₁) por procedimientos análogos a los usados para preparar un compuesto de fórmula (Y) a partir de un compuesto de fórmula (T).

formen microcápsulas muy finas donde el principio activo está presente en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de una sustancia de base, pero en ese caso la microcápsula no se encapsula.

5 Los adyuvantes de formulación adecuados para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención son conocidos por sí mismos. Como vehículos líquidos pueden usarse: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídridos ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres de alquilo de ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etilo, etilenglicol, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isoocetano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG 400), ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, éter metílico de propilenglicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter metílico de propilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de mayor peso molecular, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona y similares. El agua es, en general, el vehículo de elección para la dilución de los concentrados. Los vehículos sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilita, sílice, arcilla atapulgita, diatomita, caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, cáscaras de nuez molidas, lignina y materiales similares, como se describe, por ejemplo, en CFR 180.1001. (c) y (d).

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

45 Otros adyuvantes que se pueden utilizar normalmente en formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de la cristalización, sustancias modificadoras de la viscosidad, agentes de suspensión, tintes, antioxidantes, agentes espumantes, agentes absorbentes de la luz, auxiliares de mezcla, antiespumantes, agentes de formación de complejos, tampones y sustancias que neutralizan o modifican el pH, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, agentes que mejoran la absorción, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas y también fertilizantes líquidos y sólidos.

50 Las formulaciones también pueden comprender sustancias activas adicionales, por ejemplo, herbicidas adicionales, antídotos de herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas o insecticidas.

55 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir adicionalmente un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, ésteres de alquilo de dichos aceites o mezclas de dichos aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso usada en la composición de acuerdo con la invención es generalmente de un 0,01 a un 10%, basada en la mezcla de pulverización. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un tanque de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, tal como AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.), ésteres de alquilo de aceites de origen vegetal, por ejemplo, los derivados de metilo, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo de vacuno. Un aditivo preferido contiene, por ejemplo, como componentes activos esencialmente un 80% en peso de ésteres alquílicos de aceites de pescado y un 15% en peso de aceite de colza metilado, y también un 5% en peso de emulsionantes y modificadores del pH habituales. 65 Los aditivos oleosos especialmente preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C₈-C₂₂, siendo especialmente importantes los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo, los ésteres metílicos del

ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico. Esos ésteres se conocen como laurato de metilo (CAS-111-82-0), palmitato de metilo (CAS-112-39-0) y oleato de metilo (CAS-112-62-9). Un derivado preferido de éster metílico de ácido graso es Emery® 2230 y 2231 (Cognis GmbH). También se conocen esos y otros derivados oleosos a partir del Compendium of Herbicide Adjuvants, 5.ª edición, Southern Illinois University, 2000. Otro adyuvante preferido es Adigor® (Syngenta AG) que es un adyuvante basado en aceite de colza metilado.

La aplicación y acción de los aditivos oleosos puede mejorarse adicionalmente combinándolos con sustancias tensioactivas, tales como tensioactivos no iónicos, aniónicos o catiónicos. Se enumeran ejemplos de tensioactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos adecuados en las páginas 7 y 8 del documento WO 97/34485. Las sustancias tensioactivas preferidas son tensioactivos aniónicos del tipo dodecibencilsulfonato, especialmente las sales de calcio del mismo, y también tensioactivos no iónicos del tipo etoxilato de alcohol graso. Se da especial preferencia a los alcoholes grasos C₁₂-C₂₂ etoxilados que tienen un grado de etoxilación de 5 a 40. Ejemplos de tensioactivos disponibles en el mercado son los tipos Genapol (Clariant AG). También se prefieren tensioactivos de silicona, especialmente heptametiltrisiloxanos modificados con óxido de polialquilo, que están disponibles en el mercado, por ejemplo, como Silwet L-77®, y también tensioactivos perfluorados. La concentración de las sustancias tensioactivas en relación al aditivo total generalmente es de un 1 a un 30% en peso. Algunos ejemplos de aditivos oleosos constituidos por mezclas de aceites o aceites minerales o derivados de estos con tensioactivos son Edenor ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) y Actipron® (BP Oil UK Limited, GB).

Dichas sustancias tensioactivas también se pueden emplear en las formulaciones solas, es decir, sin aditivos oleosos.

Además, la adición de un disolvente orgánico a la mezcla de aditivo oleoso/tensioactivo puede contribuir a una potenciación adicional de su acción. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, Solvesso® (ESSO) y Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). La concentración de dichos disolventes puede ser de un 10 a un 80% en peso del peso total. Dichos aditivos oleosos, que pueden estar en mezcla con disolventes, se describen, por ejemplo, en el documento US-A-4 834 908. Un aditivo oleoso disponible en el mercado divulgado en el mismo se conoce por el nombre MERGE® (BASF Corporation). Un aditivo oleoso adicional que es preferido de acuerdo con la invención es SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada).

Además de los aditivos oleosos enumerados anteriormente, para potenciar la actividad de las composiciones de acuerdo con la invención también es posible añadir formulaciones de alquilpirrolidonas (por ejemplo, Agrimax®) a la mezcla de pulverización. También pueden usarse formulaciones de redes sintéticas, tales como, por ejemplo, poliácridamida, compuestos de polivinilo o poli-1-p-menteno (por ejemplo, Bond®, Courier® o Emerald®). También se pueden mezclar soluciones que contienen ácido propiónico, por ejemplo, Eurogkem Pen-e-trate®, en la mezcla de pulverización como agentes potenciadores de la actividad.

Las formulaciones herbicidas generalmente contienen de un 0,1 a un 99% en peso, especialmente de un 0,1 a un 95% en peso, de un compuesto de fórmula I y de un 1 a un 99,9% en peso de un adyuvante de formulación, que incluye preferiblemente de un 0 a un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

La tasa de aplicación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de límites amplios y depende de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (antes o después de la germinación; riego superficial de las semillas; aplicación al surco de las semillas; aplicación a tierra no labrada, etc.), la planta de cultivo, la mala hierba o grama a controlar, las condiciones climáticas predominantes, y otros factores regidos por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo diana. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención generalmente se aplican a una tasa de 1 a 4000 g/ha, especialmente de 5 a 1000 g/ha.

Las formulaciones preferidas tiene especialmente las siguientes composiciones:
(% = porcentaje en peso):

Concentrados emulsionables:

principio activo: de un 1 a un 95%, preferiblemente de un 60 a un 90%

agente tensioactivo: de un 1 a un 30%, preferiblemente de un 5 a un 20%

vehículo líquido: de un 1 a un 80%, preferiblemente de un 1 a un 35%

Polvos finos:

principio activo: de un 0,1 a un 10%, preferiblemente de un 0,1 a un 5%

vehículo sólido: de un 99,9 a un 90%, preferiblemente de un 99,9 a un 99%

Concentrados de suspensión:

principio activo: de un 5 a un 75%, preferiblemente de un 10 a un 50%

agua: de un 94 a un 24%, preferiblemente de un 88 a un 30%

agente tensioactivo: de un 1 a un 40%, preferiblemente de un 2 a un 30%

Polvos humectables:

principio activo: de un 0,5 a un 90%, preferiblemente de un 1 a un 80%

agente tensioactivo: de un 0,5 a un 20 %, preferiblemente de un 1 a un 15 %
vehículo sólido: de un 5 a un 95%, preferiblemente de un 15 a un 90%

Gránulos:

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

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente, aunque no limitan, la invención.

F1. Concentrados emulsionables

	a)	b)	c)	d)
principio activo	5 %	10 %	25 %	50 %
dodecibenceno-sulfonato de calcio	6 %	8 %	6 %	8 %
éter de poliglicol de aceite de ricino (36 moles de óxido de etileno)	4 %	-	4 %	4 %
éter de poliglicol de octilfenol (7-8 moles de óxido de etileno)	-	4 %	-	2 %
NMP	-	-	10 %	20 %
mezcla de hidrocarburos arom. C ₉ -C ₁₂	85 %	78 %	55 %	16 %

10 Pueden prepararse emulsiones de cualquier concentración deseada partir de dichos concentrados por dilución con agua.

F2. Soluciones

	a)	b)	c)	d)
principio activo	5 %	10 %	50 %	90 %
1-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-propano	-	20 %	20 %	-
polietilenglicol PM 400	20 %	10 %	-	-
NMP	-	-	30 %	10 %
mezcla de hidrocarburos arom. C ₉ -C ₁₂	75 %	60 %	-	-

Las soluciones son adecuadas para su aplicación en forma de microgotas.

F3. Polvos humectables

	a)	b)	c)	d)
principio activo	5 %	25 %	50 %	80 %
lignosulfonato de sodio	4 %	-	3 %	-
lauril sulfato de sodio	2 %	3 %	-	4 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	5 %	6 %
éter de poliglicol de octilfenol (7-8 moles de óxido de etileno)	-	1 %	2 %	-
ácido silícico muy disperso	1 %	3 %	5 %	10 %
caolín	88 %	62 %	35 %	-

15 El principio activo se mezcla minuciosamente con los adyuvantes y la mezcla se muele minuciosamente en un molino adecuado, produciendo polvos humectables que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

F4. Gránulos recubiertos

	a)	b)	c)
principio activo	0,1 %	5 %	15 %
ácido silícico muy disperso	0,9 %	2 %	2 %
vehículo inorg. (diámetro 0,1 - 1 mm) por ejemplo CaCO ₃ o SiO ₂	99,0 %	93 %	83 %

El principio activo se disuelve en cloruro de metileno, la solución se pulveriza sobre el vehículo y el disolvente se retira posteriormente por evaporación al vacío.

F5. Gránulos recubiertos

	a)	b)	c)
principio activo	0,1 %	5 %	15 %
polietilenglicol PM 200	1,0 %	2 %	3 %
ácido silícico muy disperso	0,9 %	1 %	2 %
vehículo inorg. (diámetro 0,1 - 1 mm) por ejemplo CaCO ₃ o SiO ₂	98,0 %	92 %	80 %

20 El principio activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, al vehículo humedecido con polietilenglicol. Los gránulos recubiertos no espolvoreables se obtiene de esta manera.

F6. Gránulos de extrusión

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

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

<u>F7. Polvos finos</u>	a)	b)	c)
principio activo	0,1 %	1 %	5 %
talco	39,9 %	49 %	35 %
caolín	60,0 %	50 %	60 %

5 Los polvos finos listos para su uso se obtienen mezclando el principio activo con los vehículos y moliendo la mezcla en un molino adecuado.

<u>F8. Concentrados de suspensión</u>	a)	b)	c)	d)
principio activo	3 %	10 %	25 %	50 %
etilenglicol	5 %	5 %	5 %	5 %
éter de poliglicol de nonilfenol (15 moles de óxido de etileno)	-	1 %	2 %	-
lignosulfonato de sodio	3 %	3 %	4 %	5 %
carboximetilcelulosa	1 %	1 %	1 %	1 %
solución acuosa de formaldehído al 37%	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
emulsión oleosa de silicona	0,8 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %
agua	87 %	79 %	62 %	38 %

10 El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, produciendo un concentrado de suspensión a partir de cual pueden prepararse suspensiones de cualquier concentración deseada por dilución con agua.

15 La invención se refiere también a un método para el control selectivo de gramas y malas hierbas en cultivos de plantas útiles, que comprende tratar las plantas útiles o el área en cultivo o el lugar del mismo con un compuesto de fórmula I.

20 Los cultivos de plantas útiles en que pueden usarse las composiciones de acuerdo con la invención incluyen especialmente cereales, algodón, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar, cultivos de plantación, colza, maíz y arroz, y para el control no selectivo de malas hierbas. El término "cultivos" debe entenderse también incluyendo cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ejemplo, inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCasa y HPPD) como resultado de los métodos convencionales de hibridación o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante, por ejemplo, a las imidazolinonas, tal como imazamox, por métodos convencionales de hibridación es la colza Clearfield® (Canola). Los ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen, por ejemplo, las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato disponibles en el mercado con las marcas registradas RoundupReady® y LibertyLink®.

30 Las malas hierbas que se tienen que controlar pueden ser malas hierbas monocotiledóneas o dicotiledóneas, tales como, por ejemplo, *Stellaria*, *Nasturtium*, *Agrostis*, *Digitaria*, *Avena*, *Setaria*, *Sinapis*, *Lolium*, *Solanum*, *Echinochloa*, *Scirpus*, *Monochoria*, *Sagittaria*, *Bromus*, *Alopecurus*, *Sorghum*, *Rottboellia*, *Cyperus*, *Abutilon*, *Sida*, *Xanthium*, *Amaranthus*, *Chenopodium*, *Ipomoea*, *Chrysanthemum*, *Galium*, *Viola* y *Veronica*.

35 También se debe entender que los cultivos son aquellos que se han vuelto resistentes a insectos nocivos por métodos de ingeniería genética, por ejemplo, el maíz Bt (resistente al barrenador europeo del maíz), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también patatas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Los ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt-176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína producida de manera natural por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*. Los ejemplos de toxinas y plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas se describen en los documentos EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 y EP-A-427 529. Los ejemplos de plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican resistencia a un insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexcta®. Los cultivos de plantas y su material seminal pueden ser resistentes a herbicidas y al mismo tiempo también a la alimentación por insectos (eventos transgénicos "acumulados"). Las semillas pueden tener, por ejemplo, la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticidamente activa y al mismo tiempo pueden ser tolerantes a glifosato. Se debe entender que el término "cultivos" también incluye los cultivos que se obtienen como resultado de métodos convencionales hibridación o ingeniería genética que contienen los denominados rasgos de producción (por ejemplo, sabor mejorado, estabilidad de almacenamiento, contenido nutritivo).

50 Se debe entender que las áreas en cultivo incluyen terrenos en los que las plantas de cultivo ya se han cultivado, así como también terrenos destinados al cultivo de esas plantas de cultivo.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también se pueden usar combinados con otros herbicidas. Las siguientes mezclas del compuesto de fórmula I son especialmente importantes. Preferiblemente, en estas mezclas, el compuesto de fórmula I es uno de los compuestos enumerados en las tablas 1 a 35 a continuación:

- 5 compuesto de fórmula I + acetoclor, compuesto de fórmula I + acifluorfén, compuesto de fórmula I + acifluorfén-sodio, compuesto de fórmula I + aclonifén, compuesto de fórmula I + acroleína, compuesto de fórmula I + alaclor, compuesto de fórmula I + aloxidim, compuesto de fórmula I + alcohol alílico, compuesto de fórmula I + ametrina, compuesto de fórmula I + amicarbazona, compuesto de fórmula I + amidosulfurón, compuesto de fórmula I + aminopirralida, compuesto de fórmula I + amitrol, compuesto de fórmula I + sulfamato de amonio, compuesto de
10 fórmula I + anilofós, compuesto de fórmula I + asulam, compuesto de fórmula I + atrazina, fórmula I + aviglicina, fórmula I + azafenidina, compuesto de fórmula I + azimsulfurón, compuesto de fórmula I + BCPC, compuesto de fórmula I + beflubutamida, compuesto de fórmula I + benazolina, fórmula I + bencarbazona, compuesto de fórmula I + benfluralina, compuesto de fórmula I + benfuresato, compuesto de fórmula I + bensulfurón, compuesto de fórmula I + bensulfurón-metilo, compuesto de fórmula I + bensulida, compuesto de fórmula I + bentazona, compuesto de
15 fórmula I + benzfendizona, compuesto de fórmula I + benzobiciclón, compuesto de fórmula I + benzofenap, compuesto de fórmula I + bifenox, compuesto de fórmula I + bilanafós, compuesto de fórmula I + bispiribac, compuesto de fórmula I + bispiribac-sodio, compuesto de fórmula I + bórax, compuesto de fórmula I + bromacil, compuesto de fórmula I + bromobutida, fórmula I + bromofenoxim, compuesto de fórmula I + bromoxinil, compuesto de fórmula I + butaclor, compuesto de fórmula I + butafenacil, compuesto de fórmula I + butamifós, compuesto de
20 fórmula I + butralina, compuesto de fórmula I + butroxidim, compuesto de fórmula I + butilato, compuesto de fórmula I + ácido cacodílico, compuesto de fórmula I + clorato de calcio, compuesto de fórmula I + cafenstrol, compuesto de fórmula I + carbetamida, compuesto de fórmula I + carfentrazona, compuesto de fórmula I + carfentrazona-etilo, compuesto de fórmula I + CDEA, compuesto de fórmula I + CEPC, compuesto de fórmula I + clorflurenol, compuesto de fórmula I + clorflurenol-metilo, compuesto de fórmula I + cloridazón, compuesto de fórmula I + clorimurón,
25 compuesto de fórmula I + clorimurón-etilo, compuesto de fórmula I + ácido cloroacético, compuesto de fórmula I + clorotolurón, compuesto de fórmula I + clorprofam, compuesto de fórmula I + clorsulfurón, compuesto de fórmula I + clortal, compuesto de fórmula I + clortal-dimetilo, compuesto de fórmula I + cinidón-etilo, compuesto de fórmula I + cinmetilina, compuesto de fórmula I + cinosulfurón, compuesto de fórmula I + cisanilida, compuesto de fórmula I + cletodim, compuesto de fórmula I + clodinafop, compuesto de fórmula I + clodinafop-propargilo, compuesto de
30 fórmula I + clomazona, compuesto de fórmula I + clomeprop, compuesto de fórmula I + clopiralida, compuesto de fórmula I + cloransulam, compuesto de fórmula I + cloransulam-metilo, compuesto de fórmula I + CMA, compuesto de fórmula I + 4-CPB, compuesto de fórmula I + CPMF, compuesto de fórmula I + 4-CPP, compuesto de fórmula I + CPPC, compuesto de fórmula I + cresol, compuesto de fórmula I + cumilurón, compuesto de fórmula I + cianamida, compuesto de fórmula I + cianazina, compuesto de fórmula I + cicloato, compuesto de fórmula I + ciclosulfamurón,
35 compuesto de fórmula I + cicloxidim, compuesto de fórmula I + cihalofop, compuesto de fórmula I + cihalofop-butilo, compuesto de fórmula I + 2,4-D, compuesto de fórmula I + 3,4-DA, compuesto de fórmula I + daimurón, compuesto de fórmula I + dalapón, compuesto de fórmula I + dazomet, compuesto de fórmula I + 2,4-DB, compuesto de fórmula I + 3,4-DB, compuesto de fórmula I + 2,4-DEB, compuesto de fórmula I + desmedifam, fórmula I + desmetrina, compuesto de fórmula I + dicamba, compuesto de fórmula I + diclobenil, compuesto de fórmula I + *orto*-diclorobenceno, compuesto de fórmula I + *para*-diclorobenceno, compuesto de fórmula I + diclorprop, compuesto de
40 fórmula I + diclorprop-P, compuesto de fórmula I + diclofop, compuesto de fórmula I + diclofop-metilo, compuesto de fórmula I + diclosulam, compuesto de fórmula I + difenzoquat, compuesto de fórmula I + metilsulfato de difenzoquat, compuesto de fórmula I + diflufenican, compuesto de fórmula I + diflufenzopir, compuesto de fórmula I + dimefurón, compuesto de fórmula I + dimepiperato, compuesto de fórmula I + dimetaclor, compuesto de fórmula I +
45 dimetametrina, compuesto de fórmula I + dimetenamida, compuesto de fórmula I + dimetenamida-P, compuesto de fórmula I + dimetipina, compuesto de fórmula I + ácido dimetilarsínico, compuesto de fórmula I + dinitramina, compuesto de fórmula I + dinoterb, compuesto de fórmula I + difenamida, fórmula I + dipropetrina, compuesto de fórmula I + diquat, compuesto de fórmula I + dibromuro de diquat, compuesto de fórmula I + ditiopir, compuesto de
50 fórmula I + diurón, compuesto de fórmula I + DNOC, compuesto de fórmula I + 3,4-DP, compuesto de fórmula I + DSMA, compuesto de fórmula I + EBEP, compuesto de fórmula I + endotal, compuesto de fórmula I + EPTC, compuesto de fórmula I + esprocarb, compuesto de fórmula I + etalfluralina, compuesto de fórmula I + etametsulfurón, compuesto de fórmula I + etametsulfurón-metilo, fórmula I + etefón, compuesto de fórmula I + etofumesato, compuesto de fórmula I + etoxifén, compuesto de fórmula I + etoxisulfurón, compuesto de fórmula I + etobenzanida, compuesto de fórmula I + fenoxaprop-P, compuesto de fórmula I + fenoxaprop-P-etilo, compuesto de
55 fórmula I + fentrazamida, compuesto de fórmula I + sulfato ferroso, compuesto de fórmula I + flamprop-M, compuesto de fórmula I + flazasulfurón, compuesto de fórmula I + florasulam, compuesto de fórmula I + fluazifop, compuesto de fórmula I + fluazifop-butilo, compuesto de fórmula I + fluazifop-P, compuesto de fórmula I + fluazifop-P-butilo, fórmula I + fluazolato, compuesto de fórmula I + flucarbazona, compuesto de fórmula I + flucarbazona-sodio, compuesto de fórmula I + flucetosulfurón, compuesto de fórmula I + flucloalín, compuesto de fórmula I + flufenacet, compuesto de
60 fórmula I + flufenpir, compuesto de fórmula I + flufenpir-etilo, fórmula I + flumetralina, compuesto de fórmula I + flumetsulam, compuesto de fórmula I + flumiclorac, compuesto de fórmula I + flumiclorac-pentilo, compuesto de fórmula I + flumioxazina, fórmula I + flumipropina, compuesto de fórmula I + fluometurón, compuesto de fórmula I + fluoroglicofén, compuesto de fórmula I + fluoroglicofén-etilo, fórmula I + fluoxaprop, fórmula I + flupoxam, fórmula I + flupropacilo, compuesto de fórmula I + flupropanato, compuesto de fórmula I + flupirsulfurón, compuesto de fórmula I +
65 flupirsulfurón-metilo-sodio, compuesto de fórmula I + flurenol, compuesto de fórmula I + fluridona, compuesto de fórmula I + flurocloridona, compuesto de fórmula I + fluropir, compuesto de fórmula I + flurtamona, compuesto de

fórmula I + flutiacet, compuesto de fórmula I + flutiacet-metilo, compuesto de fórmula I + fomesafén, compuesto de
 fórmula I + foramsulfurón, compuesto de fórmula I + fosamina, compuesto de fórmula I + glufosinato, compuesto de
 fórmula I + glufosinato-amonio, compuesto de fórmula I + glifosato, compuesto de fórmula I + halosulfurón,
 5 compuesto de fórmula I + halosulfurón-metilo, compuesto de fórmula I + haloxifop, compuesto de fórmula I +
 haloxifop-P, compuesto de fórmula I + HC-252, compuesto de fórmula I + hexazinona, compuesto de fórmula I +
 imazametabenz, compuesto de fórmula I + imazametabenz-metilo, compuesto de fórmula I + imazamox, compuesto
 de fórmula I + imazapic, compuesto de fórmula I + imazapir, compuesto de fórmula I + imazaquina, compuesto de
 fórmula I + imazetapir, compuesto de fórmula I + imazosulfurón, compuesto de fórmula I + indanofán, compuesto de
 10 fórmula I + yodometano, compuesto de fórmula I + yodosulfurón, compuesto de fórmula I + yodosulfurón-metilo-
 sodio, compuesto de fórmula I + ioxinil, compuesto de fórmula I + isoproturón, compuesto de fórmula I + isourón,
 compuesto de fórmula I + isoxabén, compuesto de fórmula I + isoxaclortol, compuesto de fórmula I + isoxaflutol,
 fórmula I + isoxapirifop, compuesto de fórmula I + karbutilato, compuesto de fórmula I + lactofén, compuesto de
 fórmula I + lenacil, compuesto de fórmula I + linurón, compuesto de fórmula I + MAA, compuesto de fórmula I +
 15 MAMA, compuesto de fórmula I + MCPA, compuesto de fórmula I + MCPA-tioetilo, compuesto de fórmula I + MCPB,
 compuesto de fórmula I + mecoprop, compuesto de fórmula I + mecoprop-P, compuesto de fórmula I + mefenacet,
 compuesto de fórmula I + mefluidida, compuesto de fórmula I + mesosulfurón, compuesto de fórmula I +
 mesosulfurón-metilo, compuesto de fórmula I + mesotriona, compuesto de fórmula I + metam, compuesto de fórmula
 I + metamifop, compuesto de fórmula I + metamitrón, compuesto de fórmula I + metazaclor, compuesto de fórmula I
 + metabenztiázurón, fórmula I + metazol, compuesto de fórmula I + ácido metilarsónico, compuesto de fórmula I +
 20 metildimrón, compuesto de fórmula I + isotiocianato de metilo, compuesto de fórmula I + metobenzurón, fórmula I +
 metobromurón, compuesto de fórmula I + metolaclor, compuesto de fórmula I + S-metolaclor, compuesto de fórmula I +
 metosulam, compuesto de fórmula I + metoxurón, compuesto de fórmula I + metribuzina, compuesto de fórmula I +
 metsulfurón, compuesto de fórmula I + metsulfurón-metilo, compuesto de fórmula I + MK-616, compuesto de
 fórmula I + molinato, compuesto de fórmula I + monolinurón, compuesto de fórmula I + MSMA, compuesto de
 25 fórmula I + naproanilida, compuesto de fórmula I + napropamida, compuesto de fórmula I + naptalam, fórmula I +
 NDA-402989, compuesto de fórmula I + neburón, compuesto de fórmula I + nicosulfurón, fórmula I + nipiraclofén,
 fórmula I + glifosato de *n*-metilo, compuesto de fórmula I + ácido nonanoico, compuesto de fórmula I + norflurazón,
 compuesto de fórmula I + ácido oleico (ácidos grasos), compuesto de fórmula I + orbencarb, compuesto de fórmula I +
 ortosulfamurón, compuesto de fórmula I + orizalina, compuesto de fórmula I + oxadiargil, compuesto de fórmula I +
 30 oxadiázón, compuesto de fórmula I + oxasulfurón, compuesto de fórmula I + oxaziclomefona, compuesto de fórmula
 I + oxifluorfén, compuesto de fórmula I + paraquat, compuesto de fórmula I + dicloruro de paraquat, compuesto de
 fórmula I + pebulato, compuesto de fórmula I + pendimetalina, compuesto de fórmula I + penoxsulam, compuesto de
 fórmula I + pentaclorofenol, compuesto de fórmula I + pentanoclor, compuesto de fórmula I + pentoxazona,
 compuesto de fórmula I + petoxamida, compuesto de fórmula I + aceites de petróleo, compuesto de fórmula I +
 35 fenmedifam, compuesto de fórmula I + fenmedifam-etilo, compuesto de fórmula I + picloram, compuesto de fórmula I +
 picolinafén, compuesto de fórmula I + pinoxadén, compuesto de fórmula I + piperofós, compuesto de fórmula I +
 arsenit de potasio, compuesto de fórmula I + azida de potasio, compuesto de fórmula I + pretilaclor, compuesto de
 fórmula I + primisulfurón, compuesto de fórmula I + primisulfurón-metilo, compuesto de fórmula I + prodiamina,
 compuesto de fórmula I + profluazol, compuesto de fórmula I + profoxidim, fórmula I + prohexadiona-calcio,
 40 compuesto de fórmula I + prometón, compuesto de fórmula I + prometrín, compuesto de fórmula I + propaclor,
 compuesto de fórmula I + propanil, compuesto de fórmula I + propaquizafof, compuesto de fórmula I + propazina,
 compuesto de fórmula I + profam, compuesto de fórmula I + propisoclor, compuesto de fórmula I + propoxicarbazona,
 compuesto de fórmula I + propoxicarbazona-sodio, compuesto de fórmula I + propizamida,
 compuesto de fórmula I + prosulfocarb, compuesto de fórmula I + prosulfurón, compuesto de fórmula I + piraclonil,
 45 compuesto de fórmula I + piraflufén, compuesto de fórmula I + piraflufén-etilo, fórmula I + pirasulfotol, compuesto de
 fórmula I + pirazolinato, compuesto de fórmula I + pirazosulfurón, compuesto de fórmula I + pirazosulfurón-etilo,
 compuesto de fórmula I + pirazoxifén, compuesto de fórmula I + piribenzoxim, compuesto de fórmula I + piributicarb,
 compuesto de fórmula I + piridafol, compuesto de fórmula I + piridato, compuesto de fórmula I + piriftalida,
 compuesto de fórmula I + piriminobac, compuesto de fórmula I + piriminobac-metilo, compuesto de fórmula I +
 50 pirimisulfán, compuesto de fórmula I + piritiobac, compuesto de fórmula I + piritiobac-sodium, fórmula I +
 piroxasulfona, fórmula I + piroxulam, compuesto de fórmula I + quinclorac, compuesto de fórmula I + quinmerac,
 compuesto de fórmula I + quinoclamina, compuesto de fórmula I + quizalofop, compuesto de fórmula I + quizalofop-
 P, compuesto de fórmula I + rimsulfurón, compuesto de fórmula I + setoxidim, compuesto de fórmula I + sidurón,
 compuesto de fórmula I + simazina, compuesto de fórmula I + simetrín, compuesto de fórmula I + SMA, compuesto
 55 de fórmula I + arsenita de sodio, compuesto de fórmula I + azida de sodio, compuesto de fórmula I + clorato de
 sodio, compuesto de fórmula I + sulcotriona, compuesto de fórmula I + sulfentrazona, compuesto de fórmula I +
 sulfometurón, compuesto de fórmula I + sulfometurón-metilo, compuesto de fórmula I + sulfosato, compuesto de
 fórmula I + sulfosulfurón, compuesto de fórmula I + ácido sulfúrico, compuesto de fórmula I + aceites de alquitrán,
 compuesto de fórmula I + 2,3,6-TBA, compuesto de fórmula I + TCA, compuesto de fórmula I + TCA-sodio, fórmula I
 + tebutam, compuesto de fórmula I + tebutiurón, fórmula I + tefuriltriona, compuesto de fórmula I + tembotriona,
 60 compuesto de fórmula I + tepraloxidim, compuesto de fórmula I + terbacil, compuesto de fórmula I + terbutetón,
 compuesto de fórmula I + terbutilazina, compuesto de fórmula I + terbutrín, compuesto de fórmula I + tenilclor,
 compuesto de fórmula I + tiazafurón, compuesto de fórmula I + tiazopir, compuesto de fórmula I + tifensulfurón,
 compuesto de fórmula I + tiencarbazona, compuesto de fórmula I + tifensulfurón-metilo, compuesto de fórmula I +
 65 tiobencarb, compuesto de fórmula I + tiocarbazil, compuesto de fórmula I + topramezona, compuesto de fórmula I +
 tralcoxidim, compuesto de fórmula I + trialato, compuesto de fórmula I + triasulfurón, compuesto de fórmula I +

5 triaziflam, compuesto de fórmula I + tribenurón, compuesto de fórmula I + tribenurón-metilo, compuesto de fórmula I + tricamba, compuesto de fórmula I + triclopir, compuesto de fórmula I + trietazina, compuesto de fórmula I + trifloxisulfurón, compuesto de fórmula I + trifloxisulfurón-sodio, compuesto de fórmula I + trifluralina, compuesto de fórmula I + triflusulfurón, compuesto de fórmula I + triflursulfurón-metilo, compuesto de fórmula I + trihidroxitriazina, compuesto de fórmula I + trinexapac-etilo compuesto de fórmula I + tritosulfurón, compuesto de fórmula 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-piridilo]acético (n.º de reg CAS 353292-31-6), compuesto de fórmula I + 4-hidroxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (n.º de reg CAS 352010-68-5) y compuesto de fórmula I + 4-hidroxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona.

10 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*, duodécima edición, Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2000.

15 La relación de mezcla del compuesto de fórmula I al compañero de mezcla es preferiblemente de 1: 100 a 1000:1.

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

20 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también se pueden usar combinados con antidotos. Preferiblemente, en estas mezclas, el compuesto de fórmula I es uno de los compuestos enumerados en las tablas 1 a 35 a continuación: Se tienen en cuenta especialmente las siguientes mezclas con antidotos:

25 compuesto de fórmula I + cloquintocet-mexilo, compuesto de fórmula I + ácido cloquintocet y sus sales, compuesto de fórmula I + fenclorazol-etilo, compuesto de fórmula I + ácido fenclorazol y sus sales, compuesto de fórmula I + mefenpir-dietilo, compuesto de fórmula I + diácido mefenpir, compuesto de fórmula I + isoxadifén-etilo, compuesto de fórmula I + ácido isoxadifén, compuesto de fórmula I + furilazol, compuesto de fórmula I + isómero R de furilazol, compuesto de fórmula I + benoxacor, compuesto de fórmula I + diclormida, compuesto de fórmula I + AD-67, compuesto de fórmula I + oxabetrinil, compuesto de fórmula I + ciometrinil, compuesto de fórmula I + isómero Z de ciometrinil, compuesto de fórmula I + fenclorim, compuesto de fórmula I + ciprosulfamida, compuesto de fórmula I + anhídrido naftálico, compuesto de fórmula I + flurazol, compuesto de fórmula I + N-(2-metoxi-benzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]-bencenosulfonamida, compuesto de fórmula I + CL 304.415, compuesto de fórmula I + dicionón, compuesto de fórmula I + fluxofenim, compuesto de fórmula I + DKA-24, compuesto de fórmula I + R-29148 y compuesto de fórmula I + PPG-1292. También se puede observar un efecto protector para las mezclas del compuesto de fórmula I + dimrón, compuesto de fórmula I + MCPA, compuesto de fórmula I + mecoprop y compuesto de fórmula I + mecoprop-P.

40 Los antidotos y herbicidas mencionados anteriormente se describen, por ejemplo, en *The Pesticide Manual*, duodécima edición, Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2000. R-29148 se describe, por ejemplo, en P.B. Goldsbrough et al., *Plant Physiology*, (2002), Vol. 130 pág. 1497-1505 y referencias en el mismo, PPG-1292 se conoce por el documento WO09211761, y N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida se conoce por el documento EP365484.

45 La tasa de aplicación del antidoto respecto al herbicida depende en gran medida del modo de aplicación. En el caso de un tratamiento de campo, en general se aplican de 0,001 a 5,0 kg de antidoto/ha, preferiblemente de 0,001 a 0,5 kg de antidoto/ha, y en general de 0.001 a 2 kg de herbicida/ha, pero preferiblemente de 0.005 a 1 kg/ha.

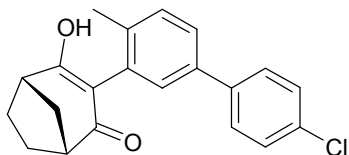
50 Las composiciones herbicidas de acuerdo con la invención son adecuadas para todos los métodos de aplicación habituales en agricultura tales como, por ejemplo, aplicación antes de la germinación, aplicación después de la germinación y riego superficial de las semillas. Dependiendo del uso previsto, los antidotos pueden utilizarse para pretratar el material seminal de la planta de cultivo (riego superficial de las semillas o plántulas) o se pueden introducir en el suelo antes o después de la siembra y a continuación aplicar el compuesto (sin protección) de fórmula I, opcionalmente combinado con un coherbicida. Sin embargo, también se puede aplicar solo o junto con el herbicida antes o después de la germinación de las plantas. El tratamiento de las plantas o el material seminal con el antidoto en principio puede tener lugar, por lo tanto, independientemente del momento de la aplicación del herbicida. En general, se prefiere el tratamiento de la planta por aplicación simultánea del herbicida y el antidoto (por ejemplo, en forma de una mezcla en tanque). La tasa de aplicación del antidoto respecto al herbicida depende en gran medida del modo de aplicación. En el caso de tratamiento de campo, en general se aplican de 0,001 a 5,0 kg de antidoto/ha, preferiblemente de 0,001 a 0,5 kg de antidoto/ha. En el caso del riego superficial de semillas, en general se aplican de 0,001 a 10 g de antidoto/kg de semilla, preferiblemente de 0,05 y 2 g de antidoto/kg de semilla. Cuando el antidoto se aplica en forma líquida, con remojo de las semillas, poco antes de la siembra, es ventajoso usar soluciones de antidoto que contengan el principio activo en una concentración de 1 a 10 000 ppm, preferiblemente de 100 a 1000 ppm.

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

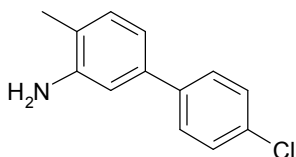
Los siguientes ejemplos ilustran la invención aún más pero sin limitarla.

Ejemplos de preparación:

5 Ejemplo 1: Preparación de 3-(4'-cloro-4-metilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

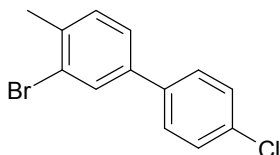


10 Etapa 1: Preparación de 3-amino-4'-cloro-4-metilbifenilo



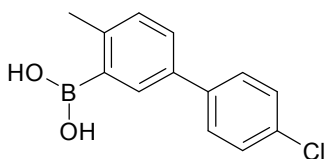
15 Se añaden tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,7 g, 0,003 mol) y ácido 4-clorofenilborónico (20,2 g, 0,13 mol) a una solución de 5-bromo-2-metilaniolina (20 g, 0,1 mol) en 1,2-dimetoxietano (200 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a 20°C, se añade una solución acuosa de carbonato de sodio al 20% (300 ml) a la mezcla, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua (600 ml) y se extrae usando acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 7% en hexano para dar 3-amino-4'-cloro-4-metilbifenilo (21,0 g).

20 Etapa 2: Preparación de 3-bromo-4'-cloro-4-metilbifenilo



25 Se añade gota a gota ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 120 ml) a una suspensión de 3-amino-4'-cloro-4-metilbifenilo (21 g, 0,09 mol) en agua (80 ml), y la mezcla se agita hasta que se disuelve el sólido. La mezcla se enfría hasta -5°C y se añade gota a gota una solución de nitrito de sodio (10,12 g, 0,14 mol) en agua (50 ml), manteniendo la temperatura a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, después se añade a una solución enfriada previamente de bromuro cuproso (17,9 g, 0,12 mol) en ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 120 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 2% en hexano para dar 3-bromo-4'-cloro-4-metilbifenilo (15,0 g).

35 Etapa 3: Preparación de ácido 4'-cloro-4-metilbifen-3-ilborónico

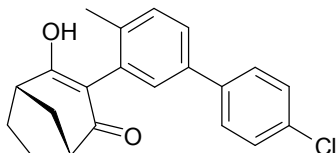


40 Se disuelve 3-bromo-4'-cloro-4-metilbifenilo (5,0 g, 0,02 mol) en tetrahidrofurano anhidro (125 ml), y la mezcla se enfría hasta -78°C. Se añade gota a gota n-butil-litio (solución 1,33 molar en hexanos, 17,3 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente -78°C. La mezcla de reacción se agita durante una hora y media a -78°C, después se añade gota a gota borato de trimetilo (2,58 g, 0,024 mol) y la mezcla de reacción se agita durante tres horas y media, dejando que se caliente hasta 0°C. A continuación, se añade gota a gota una solución de ácido

45

clorhídrico acuoso 2 N (50 ml) y, una vez se completa la adición, la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla se concentra al vacío para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano, después se diluye con agua (~ 80 ml) y se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 7% en hexano para dar ácido 4'-cloro-4-metilbifen-3-ilborónico (2,5 g).

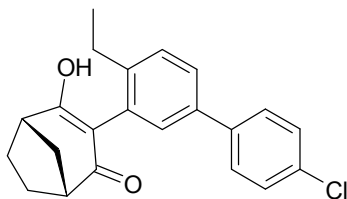
Etapa 4: Preparación de 3-(4'-cloro-4-metilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.



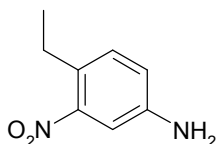
Etapa 4a: Se suspenden (diacetoxi)yodobenceno (1,17 g, 3,62 mmol) y carbonato de sodio (0,384 g, 3,62 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade gota a gota una solución de biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,500 g, 3,62 mmol), preparada por el método de R. Beaudegnies *et al.*, documento WO2005/123667, y carbonato de sodio (0,384 g, 3,62 mmol) en agua (10 ml) durante 2 minutos, y una vez se completa la adición la mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación y se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío para dar el iluro de yodonio (1,19 g) como un sólido blanco.

Etapa 4b: Una mezcla del iluro de yodonio (0,600 g, 1,76 mmol) preparado en la etapa 4a, ácido 5-(4-clorofenil)-2-metilfenilborónico (0,522 g, 2,12 mmol), acetato de paladio (II) (0,020 g, 0,09 mmol), bromuro de tetra-*n*-butilamonio (0,283 g, 0,88 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,222 g, 5,28 mmol) se agitan juntos en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (12 ml) y agua (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta hasta 50°C, se mantiene a 50°C durante 2 horas, después se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de tierra diatomácea, lavando con ácido clorhídrico acuoso 2 M (40 ml) y acetato de etilo (20 ml), después el filtrado se vierte en un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (elución en gradiente, hexano al 100% hasta acetato de etilo al 70%/hexano al 30%) para dar una muestra parcialmente purificada del producto deseado. La purificación adicional se consigue disolviendo el producto en acetato de etilo (20 ml) y extrayendo con carbonato de potasio acuoso 0,5 M (x 2, 20 ml). Los extractos acuosos se recogen, se acidifican combinados a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y el producto se extrae en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida para dar 3-(4'-cloro-4-metilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

Ejemplo 2: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



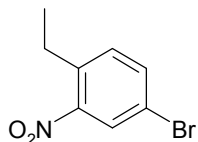
Etapa 1: Preparación de 4-etil-3-nitroanilina



Se añade en porciones nitrato de amonio (39,6 g, 0,49 mol) a una solución enfriada (en baño de hielo) de 4-etilanilina (20 g, 0,16 mol) en ácido sulfúrico concentrado (100 ml), manteniendo la temperatura a -10°C hasta 0°C por refrigeración externa. La mezcla de reacción se agita durante dos horas, a continuación se vierte sobre hielo picado y el precipitado se recoge por filtración. Se añade agua al sólido, la solución se hace neutra mediante la adición de una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos

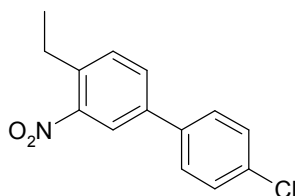
orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío para dar 4-etil-3-nitroanilina (20 g).

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-1-etil-2-nitrobenceno



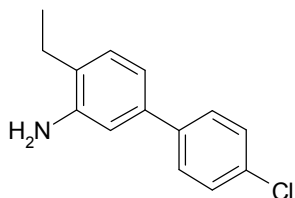
Se añade gota a gota ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 240 ml) a una suspensión de 4-etil-3-nitroanilina (20 g, 0,12 mol) en agua (80 ml), y la mezcla se agita hasta que se disuelve el sólido. La mezcla se enfría hasta -5°C y se añade gota a gota una solución de nitrito de sodio (19,8 g, 0,28 mol) en agua (100 ml), manteniendo la temperatura a $0-5^{\circ}\text{C}$. Una vez se completa la adición, el baño de refrigeración se retira y la mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se añade gota a gota a una solución enfriada previamente de bromuro cuproso (22,4 g, 0,16 mol) en ácido bromhídrico (48% en peso en agua) a 0°C . La mezcla de reacción se agita y se deja calentar hasta temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla se extrae con éter dietílico, y los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano para dar 4-bromo-1-etil-2-nitrobenceno (18 g)

Etapa 3: Preparación de 4'-cloro-4-etil-3-nitrobifenilo



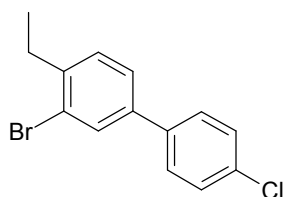
A 4-bromo-1-etil-2-nitrobenceno (20,0 g, 0,087 mol) en 150 ml de 1,2-dimetoxietano se le añade, a temperatura ambiente, ácido 4-clorofenilborónico (14,98 g, 0,096 mol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,0 g, 0,00174 mol) y se burbujea gas nitrógeno a través de la mezcla. Después de agitar durante 10 minutos a 20°C , se añade una solución de carbonato de sodio (73,8 g, 0,696 mol) en agua (350 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de tierra diatomácea, lavando con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se vierte en un embudo de separación y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío para dar 4'-cloro-4-etil-3-nitrobifenilo (23,84 g) como un aceite pardo usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de 3-amino-4'-cloro-4-etilbifenilo



Se suspende 4'-cloro-4-etil-3-nitrobifenilo (22,6 g, 0,086 mol) en metanol (250 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se añade agua destilada (100 ml), seguida de cinc en polvo (39,0 g, 0,60 mol) y cloruro de amonio (13,8 g, 0,26 mol) y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de tierra diatomácea y el filtrado se evapora al vacío para retirar la mayor parte del metanol. El residuo se reparte entre acetato de etilo (200 ml) y agua y la fase acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío para dar 3-amino-4'-cloro-4-etilbifenilo (15,0 g) como un sólido incoloro. El producto se usa directamente sin purificación adicional en la etapa 5.

Etapa 5: Preparación de 3-bromo-4'-cloro-4-etilbifenilo



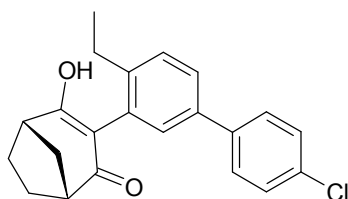
5 Etapa 5a: Se añade en porciones 3-amino-4'-cloro-4-etilbifenilo (60,0 g, 0,26 mol) a una mezcla de ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 350 ml) y agua (250 ml), y una vez se completa la adición la mezcla se calienta hasta 40°C y se agita durante 20 minutos, antes de enfriarla hasta 5°C en un baño de hielo. Se añade gota a gota una solución de nitrito de sodio (20,65 g, 0,30 mol) en agua (100 ml) durante 45 minutos y una vez se completa la adición la mezcla se agita a 5°C durante 45 minutos más.

10 Etapa 5b: Mientras tanto, se calienta ácido bromhídrico (48% en peso en agua, 400 ml) y se agita a 70°C y se añade sulfato de cobre pentahidrato (74,75 g, 0,30 mol) en una porción y la mezcla se agita a 70°C durante dos minutos para dar una solución púrpura oscura, y después se añade cobre en polvo (26,44 g, 0,42 mol) en una porción, produciendo una suspensión rosa.

15 Etapa 5c: La mezcla que contiene la sal de diazonio (preparada en la etapa 5a) se añade en porciones durante 70 minutos a la mezcla agitada preparada en la etapa 5b a 70°C (entre las adiciones, la mezcla que contiene la sal de diazonio se mantiene fría en un baño de hielo). Una vez se completa la adición, la mezcla se agita a 70°C durante 30 minutos más y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, y se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice produce 3-bromo-4'-cloro-4-etilbifenilo (52,1 g) como un aceite amarillo.

20

Etapa 6: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

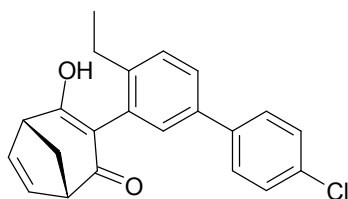


25

30 A un vial de microondas que contiene biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,112 g, 0,812 mmol), acetato de paladio (II) (7,6 mg, 0,034 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenilo (24,2 mg, 0,051 mmol), y fosfato de potasio finamente molido (0,316 g, 1,49 mmol) se le añade dimetoxietano desgasificado (2 ml), después 3-bromo-4'-cloro-4-etilbifenilo (0,200 g, 0,667 mmol). Esta mezcla de reacción después se calienta a 160°C bajo radiación microondas durante 60 minutos, después se enfría hasta temperatura ambiente y se lava con ácido clorhídrico 2 M (2 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 3 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% a 100% de relación de eluyente de acetato de etilo/hexano) para producir 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

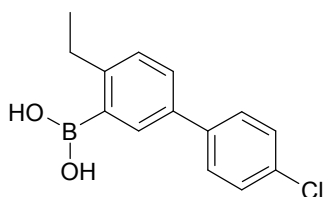
35

Ejemplo 3: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]oct-6-eno-2,4-diona



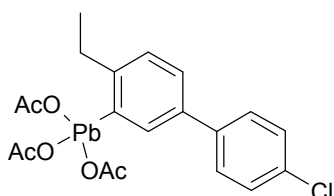
40

Etapa 1: Preparación de ácido 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilborónico



Se disuelve 3-bromo-4'-cloro-4-etilbifenilo (10 g, 0,03 mol) en tetrahidrofurano (250 ml), y la temperatura se enfría hasta -78°C . Se añade gota a gota n-butil-litio (solución 1,33 molar en hexanos, 34,6 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente -78°C . La mezcla de reacción se agita durante una hora y media, después se añade gota a gota borato de trimetilo (4,9 g, 0,05 mol) y la mezcla de reacción se agita durante dos horas. Se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico acuoso 2 N (100 ml) y, una vez se completa la adición, la mezcla se agita durante dos horas. La mezcla se concentra para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano, después se diluye con agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavan con agua y salmuera, se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 7% en hexano para dar ácido 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilborónico (5,4 g).

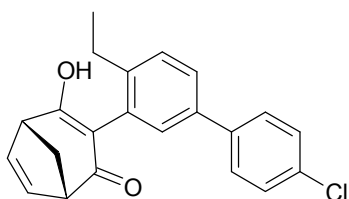
Etapa 2: Preparación de triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilplomo



Etapa 2a: A una mezcla de tetraacetato de plomo (2,15 g, 4,85 mmol) y diacetato mercúrico (0,15 g, 0,47 mmol), purgada completamente con nitrógeno, se le añade cloroformo anhidro (6 ml). Esta mezcla se calienta hasta 40°C y se le añade ácido 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilborónico (1,17 g, 4,50 mmol) en una porción y la suspensión se calienta a esta temperatura durante 5 horas. Después, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra a un pequeño volumen y se tritura con hexanos y se filtra para producir triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilplomo crudo (2,70 g).

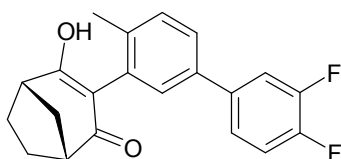
Etapa 2b: Se disuelve triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilplomo crudo (1,50 g) en cloroformo anhidro (20 ml), a lo que se añade carbonato de potasio anhidro en polvo (0,58 g, 4,16 mmol) seguido de agitación rápida durante 5 minutos. Los sólidos se retiran por filtración, y la solución orgánica se concentra para producir triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilplomo puro (1,176 g) como un sólido naranja brillante.

Etapa 3: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]oct-6-eno-2,4-diona

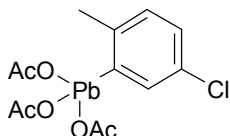


A una solución de triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilplomo (0,478 g, 0,80 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añade biciclo[3.2.1]oct-6-eno-2,4-diona (0,097 g, 0,72 mmol) (preparación descrita por R. Beaudegnies *et al.*, documento WO2005/123667) y 4-dimetilaminopiridina (0,36 g, 2,86 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade tolueno (1 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 2 horas (baño de aceite calentado previamente). La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se inactiva con ácido clorhídrico 2 M y el precipitado inorgánico se retira por filtración. La fase orgánica se separa, y la fase acuosa se lava adicionalmente con diclorometano (x 2), y de nuevo las fases se separan. Todos los extractos orgánicos se combinan, después se evaporan a presión reducida para dar una goma parda. Este producto en bruto se purifica primero por HPLC en fase inversa preparativa, después también por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (20% a 100% de relación de eluyente de acetato de etilo/hexano) para producir 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]oct-6-eno-2,4-diona.

Ejemplo 4: Preparación de 3-(4-metil-3',4'-difluorobifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

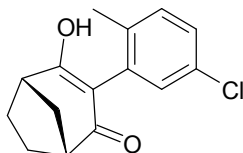


Etapa 1: Preparación de triacetato de 5-cloro-2-metilfenilplomo



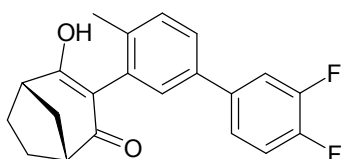
- 5 A una mezcla de tetraacetato de plomo (2,15 g, 4,85 mmol) y diacetato mercúrico (0,15 g, 0,47 mmol), purgada completamente con nitrógeno, se le añade cloroformo anhidro (6 ml). Esta mezcla se calienta hasta 40°C y se le añade ácido 5-cloro-2-metilfenilborónico (0,76 g, 4,46 mmol) en una porción y la suspensión se calienta a esta temperatura durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentra a un pequeño volumen, después se tritura con hexanos y se filtra para producir triacetato de 5-cloro-2-metilfenilplomo crudo (2,27 g).

Etapa 2: Preparación de 3-(5-cloro-2-metilfenil)bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona



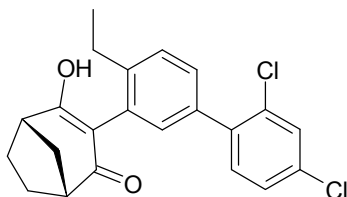
- 15 A una solución de triacetato de 5-cloro-2-metilfenilplomo (0,41 g, 0,80 mmol) en cloroformo (4 ml) se le añade bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,10 g, 0,72 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,46 g, 3,62 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade tolueno (1 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 1 hora (baño de aceite calentado previamente). La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se inactiva con ácido clorhídrico 1 M, y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se lava adicionalmente con diclorometano (x 2), y de nuevo las fases se separan. Todos los extractos orgánicos se combinan, después se evaporan a presión reducida para dar un aceite crudo. La purificación por HPLC en fase inversa preparativa proporciona 3-(5-cloro-2-metilfenil)bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,063 g, 33%) como una goma incolora.

25 Etapa 3: Preparación de 3-(3',4'-difluoro-4-metilbifen-3-il)bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona

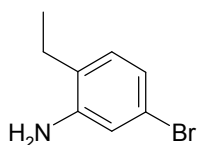


- 30 A un vial de microondas se le añade 3-(5-cloro-2-metilfenil)bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,10 g, 0,38 mmol), ácido 3,4-diclorofluorofenilborónico (0,120 g, 0,76 mmol), acetato de paladio (II) (1,7 mg, 0,008 mmol), S-fos-3'-sulfonato de sodio (7,8 mg, 0,015 mmol) y fosfato de potasio (0,404 g, 1,90 mmol). A continuación se añade agua desgasificada (0,8 ml) (limpiando cualquier sólido de las superficies del vial), seguida de purga con nitrógeno, después agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla después se calienta a 160°C bajo radiación microondas durante 15 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente y se reparte entre ácido clorhídrico 2 M y diclorometano. La capa orgánica se separa, se concentra al vacío, después se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para producir 3-(3',4'-difluoro-4-metilbifen-3-il)bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

Ejemplo 5: Preparación de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona

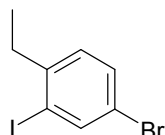


Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-etilanilina



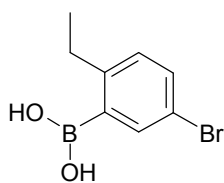
5 A una solución de 2-etil-5-bromonitrobenzoceno (9,71 g, 230 mmol) en etanol (125 ml) se le añade cloruro de estaño (II) dihidrato (35,72 g, 225,71 mmol), seguido de calentamiento a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se vierte en hielo picado (1 litro), después se diluye con acetato de etilo (200 ml). Se añade cuidadosamente carbonato de sodio sólido hasta que se consigue pH 7, fase en la que la mezcla viscosa se filtra a través de tierra diatomácea (lavando adicionalmente con acetato de etilo/carbonato de sodio acuoso) y las fases se separan. Después de extracción adicional de la fase acuosa, todas las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, después se concentran al vacío. El aceite en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (relación 8:2 de hexano/acetato de etilo) para producir 5-bromo-2-etilanilina (7,89 g) como un aceite pardo.

Etapa 2: Preparación de 4-bromo-1-etil-2-yodobenceno



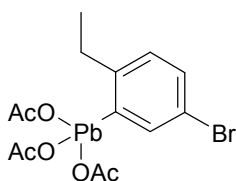
20 A una mezcla agitada de 5-bromo-2-etilanilina (3,39 g, 200 mmol) en agua destilada (110 ml) se le añade ácido sulfúrico concentrado (5,60 ml), seguido de breve calentamiento a reflujo hasta su disolución. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, produciendo un precipitado fino, después se enfría adicionalmente hasta aproximadamente 0°C en un baño de hielo/sal. A esta suspensión se le añade gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (1,17 g, 16,94 mmol) en agua destilada (10 ml) durante 15 minutos, manteniendo una temperatura por debajo de 5°C, seguido de agitación adicional durante 30 minutos. La mezcla de reacción a continuación se filtra, después se añade gota a gota a una segunda solución de yoduro de potasio acuoso (8,44 g, 50,83 mmol) en agua destilada (45 ml) a temperatura ambiente. Después de completar la adición, la solución se calienta brevemente hasta 80°C, después se deja enfriar hasta temperatura ambiente de nuevo. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 M (30 ml) y tiosulfato de sodio acuoso (2 x 30 ml). Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentración al vacío, se proporciona 4-bromo-1-etil-2-yodobenceno (4,90 g) como un líquido naranja.

Etapa 3: Preparación de ácido 5-bromo-2-etilfenilborónico



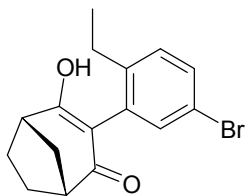
35 A una solución de 4-bromo-1-etil-2-yodobenceno (10,00 g, 32,20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) a -78°C se le añade gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (16,90 ml, 33,80 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano), manteniendo una temperatura por debajo de -60°C. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente, seguido de una hora adicional de agitación. La solución se vuelve a enfriar hasta -78°C y se añade gota a gota borato de trimetilo (7,18 ml, 64,32 mmol), después de lo cual la mezcla de nuevo se deja calentar hasta temperatura ambiente con agitación adicional durante 2 horas. Se añade ácido clorhídrico acuoso diluido (30 ml) y el producto en bruto se extrae en acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se lava con acetato de etilo (2 x 100 ml) y todos los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, después se concentran al vacío para dar un sólido pardo claro que se tritura con hexanos para producir ácido 5-bromo-2-etilfenilborónico (6,46 g) como un polvo de color crema.

Etapa 4: Preparación de triacetato de 5-bromo-2-etilfenilplomo



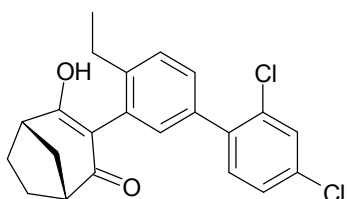
5 A una mezcla de tetraacetato de plomo (13,7 g, 31,00 mmol) y diacetato mercúrico (0,47 g, 1,50 mmol), purgada completamente con nitrógeno, se le añade cloroformo anhidro (42 ml). Esta mezcla se calienta hasta 40°C y se le añade ácido 5-bromo-2-etilfenilborónico (6,50 g, 28,00 mmol) en una porción y la suspensión se calienta a esta temperatura durante 5 horas. La mezcla después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, seguido de refrigeración adicional hasta 0°C, después la adición de carbonato de potasio anhidro en polvo (3,22 g) con agitación rápida durante 5 minutos, después filtración. El filtrado se concentra a la mitad de su volumen, seguido de la adición de hexanos para inducir precipitación. Esta mezcla se concentra adicionalmente, el disolvente se decanta y el sólido se lava con hexanos para producir triacetato de 5-bromo-2-etilfenilplomo (10,69 g) como un sólido de color arena.

Etapa 5: Preparación de 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



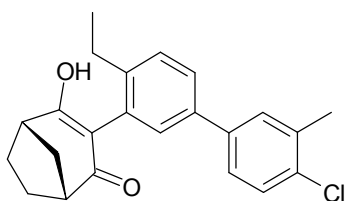
15 A una solución de triacetato de 5-bromo-2-etilfenilplomo (16,34 g, 28,80 mmol) en cloroformo (160 ml) se le añade biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (3,61 g, 26,10 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (16,63 g, 131 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añade tolueno (40 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 1 hora (baño de aceite calentado previamente). La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se inactiva con ácido clorhídrico 1 M, y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se lava adicionalmente con diclorometano (x 2), y de nuevo las fases se separan. Todos los extractos orgánicos se combinan, después se evaporan a presión reducida para dar un aceite crudo, que se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% a 50% de relación de eluyente de acetato de etilo/iso-hexano, después 10% de relación de eluyente de metanol/diclorometano). La goma resultante entonces se recristaliza en diclorometano/hexano para producir 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (4,62 g, 55%) como un sólido de color crema.

Etapa 6: Preparación de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



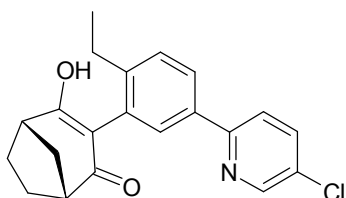
30 A un vial de microondas se le añade 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,200 g, 0,623 mmol), ácido 2,4-diclorofenilborónico (0,167 g, 0,87 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,040 g, 0,05 mmol) y fluoruro de cesio (0,284 g, 1,87 mmol). A continuación se añade dimetoxietano (limpiando cualquier sólido de las superficies del vial), seguida de purga con nitrógeno, después agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se calienta a 160°C bajo radiación microondas durante 15 minutos, se enfría hasta temperatura ambiente, después se reparte entre ácido clorhídrico 2 M y diclorometano. Después de la separación de la capa orgánica, la fase acuosa se lava de nuevo con diclorometano, después todas las fracciones orgánicas se combinan y se concentran al vacío para producir una goma cruda. Este producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% a 100% de relación de eluyente de acetato de etilo/iso-hexano) para producir 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

Ejemplo 6: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etil-3'-metilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

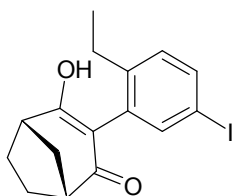


5 A un vial de microondas se le añade acetato de paladio (II) (3,7 mg, 0,016 mmol), sal trisódica de tris(3-sulfonil)fosfina (23 mg, 0,041 mmol), ácido 4-cloro-3-metilfenilborónico (0,167 g, 0,97 mmol), 3-(5-bromo-2-etilfenil)-biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,209 g, 0,65 mmol) y fosfato de potasio (0,691 g, 3,26 mmol). A continuación se añade una solución mezclada desgasificada de acetonitrilo/agua destilada (1,6 ml, relación 1:1) (limpiando cualquier sólido de las superficies del vial), seguido de agitación durante 5 minutos y purgando con nitrógeno. Esta mezcla después se calienta a 160°C bajo radiación microondas durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con *N,N*-dimetilformamida (1 ml), después se reparte entre ácido clorhídrico 2 M y diclorometano. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se lava de nuevo con diclorometano, después todas las fracciones orgánicas se combinan y se concentran al vacío para producir una goma cruda. Este producto en bruto entonces se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para producir 3-(4'-cloro-4-etil-3'-metilbifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

15 Ejemplo 7: Preparación de 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2-etilfenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

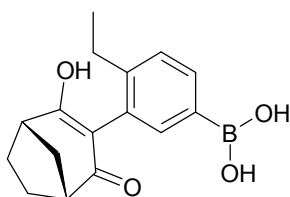


20 Etapa 1: Preparación de 3-(2-etil-5-yodofenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



25 A un vial de microondas se le añade 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (1,00 g, 3,11 mmol), yoduro de sodio (0,93 g, 6,23 mmol), hexametildisilazano (0,45 g, 3,11 mmol), yoduro de cobre (I) (0,03 g, 0,15 mmol), *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,044 g, 0,31 mmol), después dioxano desgasificado (5 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se calienta a 180°C durante 1 hora bajo radiación microondas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se inactiva con ácido clorhídrico 2 M y se extrae con diclorometano (x 2). Las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con metabisulfito de sodio acuoso saturado, se secan sobre sulfato de magnesio, después se filtran. El filtrado se concentra al vacío, después se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida (20% a 100% de relación de eluyente de acetato de etilo/hexano) para producir 3-(2-etil-5-yodofenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (1,14 g, 100%) como un sólido blanco.

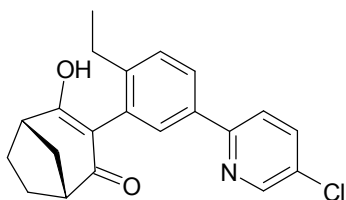
30 Etapa 2: Preparación de ácido 3-(2,4-dioxobiciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-etilfenilborónico



35 A una solución de 3-(2-etil-5-yodofenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,65 g, 1,77 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a -10°C se le añade gota a gota complejo de cloruro de *iso*-propilmagnesio y cloruro de litio (10,6 ml, 10,6 mmol, 1 M en tetrahidrofurano) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 1,5

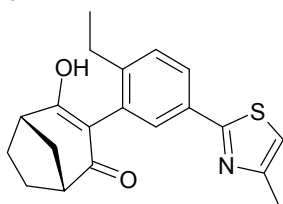
horas, después se enfría hasta -78°C , punto en el cual se añade gota a gota borato de trimetilo (1,39 ml, 12,4 mmol) para mantener una temperatura por debajo de -60°C . Después de volver a enfriar hasta -78°C , la mezcla se agita adicionalmente durante 5 minutos, después adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se inactiva con ácido clorhídrico 2 M y se extrae con acetato de etilo (x 3). Todas las fracciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío para dar una goma de color naranja. Este producto en bruto se disuelve en una cantidad mínima de diclorometano, después se precipita con *iso*-hexano para producir ácido 3-(2,4-dioxo-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-etilfenilborónico (0,46 g, 90%) como un sólido de color crema.

10 Etapa 3: Preparación de 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2-etilfenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



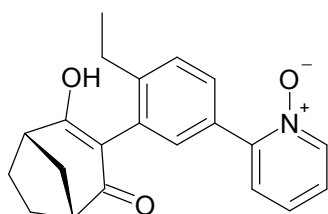
15 A un vial de microondas que contiene ácido 3-(2,4-dioxobiciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-etilfenilborónico (0,15 g, 0,52 mmol) y fosfato de potasio (0,667 g, 3,15 mmol) se le añade 2-bromo-5-cloropiridina (0,121 g, 0,63 mmol), acetato de paladio (4,0 mg, 0,016 mmol) y sal trisódica de tris(3-sulfenil)fosfina (21 mg, 0,038 mmol). Después se añade una mezcla de disolventes desgasificados de agua/acetonitrilo (1,6 ml, relación 2:1), seguido de purga con nitrógeno, después agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de calentar a 160°C bajo radiación microondas durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 2 M y diclorometano y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae adicionalmente con diclorometano y todas las fracciones orgánicas se combinan, después se evaporan. El residuo se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2-etilfenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

20 Ejemplo 8: Preparación de 3-[2-etil-5-(4-metiltiazol-2-il)fenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



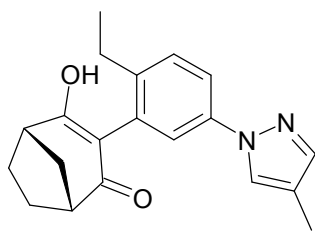
25 Se añaden 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (200 mg, 0,62 mmol), 4-metiltiazol (74 mg, 0,75 mmol), carbonato de plata (860 mg, 3,1 mmol), trifenilfosfina (16,3 mg, 62,2 μmol) y cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (26 mg, 31,1 μmol) a un vial de centelleo y se agitan con una mezcla de disolventes desgasificados de acetonitrilo:agua 1:1 (1,5 ml) a 65°C durante 22 horas. La mezcla se concentra a presión reducida, se recoge en DMSO (1,5 ml), se filtra y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-[2-etil-5-(4-metil-tiazol-2-il)fenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

30 Ejemplo 9: Preparación de 3-[2-etil-5-(1-oxipiridin-2-il)fenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



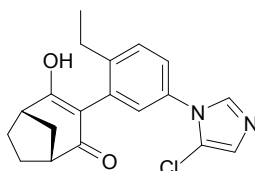
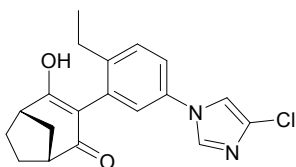
35 Se añaden 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (100 mg, 0,31 mmol), N-óxido de piridina (118 mg, 1,25 mmol), acetato de paladio (II) (3,5 mg, 15,5 μmol), carbonato de potasio (86 mg, 0,62 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (13,5 mg, 46 μmol) a un vial de centelleo y se agitan en tolueno desgasificado a 110°C durante 22 horas. La mezcla se concentra a presión reducida, se recoge en DMSO (1,5 ml), se filtra y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-[2-etil-5-(1-oxipiridin-2-il)fenil]-biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

40 Ejemplo 10: Preparación de 3-[2-etil-5-(4-metilpirazol-1-il)-fenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



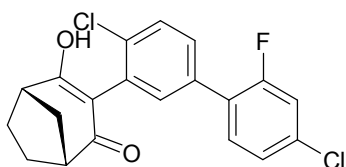
- 5 Se combinan 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (100 mg, 0,31 mmol), 4-metilpirazol (38 mg, 0,46 mmol), fosfato de potasio (264 mg, 1,24 mmol), L-prolina (36 mg, 0,31 mmol) y yoduro de cobre (I) (60 mg, 0,31 mmol) en un vial de microondas, se suspenden en DMSO y se calientan bajo radiación microondas a 160°C durante 45 minutos. La mezcla se filtra y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-[2-etil-5-(4-metilpirazol-1-il)fenil]biciclo-[3.2.1]octano-2,4-diona.

- 10 Ejemplo 11: Preparación de 3-[5-(4-cloroimidazol-1-il)-2-etilfenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona y 3-[5-(5-cloroimidazol-1-il)-2-etilfenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

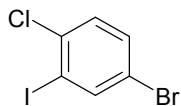


- 15 Se combinan 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (100 mg, 0,31 mmol), 4-cloroimidazol (47 mg, 0,46 mmol), fosfato de potasio (264 mg, 1,24 mmol), L-prolina (36 mg, 0,31 mmol) y yoduro de cobre (I) (60 mg, 0,31 mmol) en un vial de microondas, se suspenden en DMSO y se calientan bajo radiación microondas a 160°C durante 45 minutos. La mezcla se filtra y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar una mezcla de 3-[5-(4-cloroimidazol-1-il)-2-etilfenil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona y 3-[5-(5-cloroimidazol-1-il)-2-etilfenil]-biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.
- 20

Ejemplo 12: Preparación de 3-(2'-fluoro-4,4'-diclorobifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

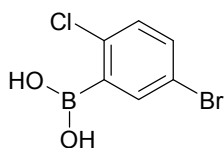


- 25 Etapa 1: Preparación de 4-bromo-1-cloro-2-yodobenceno



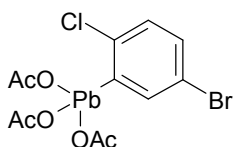
- 30 Se añade nitrito de *tert*-butilo (11,1 ml, 93,3 mmol) a una suspensión de cloruro de cobre (II) (10,04 g, 75 mmol) en acetonitrilo (224 ml) y la mezcla se calienta con agitación hasta 60°C. Se añade gota a gota una solución de 4-bromo-2-yodoanilina (18,54 g, 62 mmol) en acetonitrilo (56 ml) durante aproximadamente una hora y una vez se completa la adición la mezcla se agita a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en ácido clorhídrico acuoso al 20% (1,3 litros) y se extrae con éter dietílico (1,5 litros). El extracto orgánico se separa y el extracto acuoso se vuelve a extraer con éter (1 litro). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-bromo-1-cloro-2-yodobenceno (8,62 g) como un aceite.
- 35

- 40 Etapa 2: Preparación de ácido 5-bromo-2-clorofenilborónico



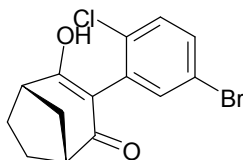
5 Se disuelve 4-bromo-1-cloro-2-yodobenceno (10,35 g, 33 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) y la solución se enfría hasta -75°C en una atmósfera de argón. Se añade gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (17,1 ml, 34 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C por refrigeración externa. Una vez se completa la adición, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente -70°C durante 30 minutos y después se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se enfría hasta -78°C y se añade gota a gota borato de trimetilo (7,3 ml, 65 mmol). La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos y después el baño de refrigeración se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añade ácido clorhídrico acuoso 2 M (30 ml) y el producto en bruto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora al vacío. La trituración con hexano da ácido 5-bromo-2-clorofenilborónico (6,16 g) como un sólido blanquecino.

15 Etapa 3: Preparación de triacetato de 5-bromo-2-clorofenilplomo



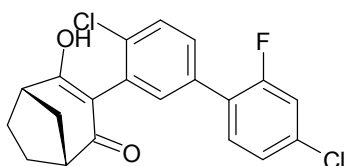
20 A una mezcla de tetraacetato de plomo (26,83 g, 61 mmol) y diacetato mercúrico (0,77 g, 2,4 mmol), purgada completamente con nitrógeno, se le añade cloroformo anhidro (50 ml) y la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 40°C . Se añade ácido 5-bromo-2-clorofenilborónico (11,39 g, 48 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agita a 40°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade carbonato de potasio (3,34 g), la mezcla se agita vigorosamente durante 5 minutos y después se filtra. El filtrado se concentra al vacío para dar triacetato de 5-bromo-2-clorofenilplomo (25,33 g), se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 Etapa 4: Preparación de 3-(5-bromo-2-clorofenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



30 A una mezcla de biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (6,82 g, 4,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (24,5 g, 0,2 mol) se le añade cloroformo anhidro (300 ml) y se agita la mezcla. A esta solución se le añade tolueno anhidro (75 ml), seguido de triacetato de 5-bromo-2-clorofenilplomo (25,33 g, 4,4 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante una noche. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, después se diluye con diclorometano (300 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (600 ml) y se filtra a través de tierra diatomácea para retirar los residuos inorgánicos. La torta de filtro se lava con diclorometano y todas las fracciones orgánicas se combinan, se lavan con ácido clorhídrico acuoso 2 M, agua y salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, después se concentran al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para producir 4-(5-bromo-2-clorofenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (1,02 g) de suficiente pureza para usarse en la siguiente etapa.

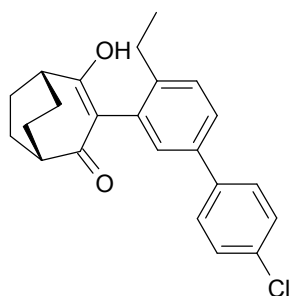
40 Etapa 5: Preparación de 3-(2'-fluoro-4,4'-diclorobifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona



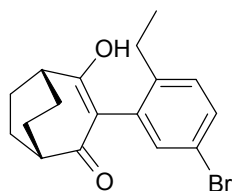
45 Una mezcla de 4-(5-bromo-2-clorofenil)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,15 g, 0,5 mmol), ácido 2-fluoro-4-clorofenilborónico (0,12 g, 0,7 mmol) y fluoruro de cesio (0,209 g, 1,4 mmol) se agita en 1,2-dimetoxietano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (60 mg, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante una noche.

La mezcla de reacción se filtra a través de tierra diatomácea, lavando la torta de filtro con diclorometano (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla se acidifica hasta pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M, y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con diclorometano y todos los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran a través de un corto lecho de sílice y se evapora el filtrado. El residuo se disuelve en *N,N*-dimetilformamida (aproximadamente 1 ml) y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-(2'-fluoro-4,4'-diclorobifen-3-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

Ejemplo 13: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona

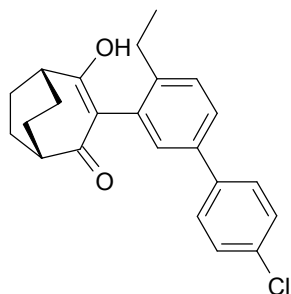


Etapas 1: Preparación de 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona



Una solución de biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona (0,12 g, 0,79 mmol), preparada por el método de W. Childers *et al.*, documento US2006/0004108, en cloroformo seco (4 ml) se agita a temperatura ambiente, después se purga completamente con nitrógeno. A esta mezcla entonces se le añade 4-dimetilaminopiridina (0,482 g, 3,95 mmol) y tolueno anhidro (1 ml), seguido de calentamiento hasta 80°C. Se añade triacetato de 5-bromo-2-etilfenilplomo (0,673 g, 1,18 mmol) en una porción y la mezcla se calienta adicionalmente a esta temperatura durante 4 horas más, después se deja reposar durante una noche. Se añaden diclorometano (10 ml) y ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y la mezcla bifásica resultante se filtra para retirar cualquier sal inorgánica (lavando con diclorometano adicional, 10 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano (10 ml x 2). Todas las fracciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida para dar una goma amarilla. Este producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100% a 40% de relación de eluyente de hexano/acetato de etilo) para producir 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona (0,130 g, 49%) como un sólido amarillo.

Etapas 2: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona

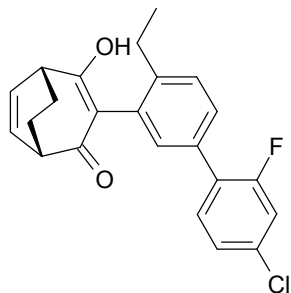


Una solución de 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona (0,13 g, 0,39 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (0,087 g, 0,55 mmol) en dimetoxietano anhidro (5 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se evacua y se purga con nitrógeno (ciclo de desgasificación repetido 4 veces). Se añade fluoruro de cesio (0,178 g, 1,17 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se añade [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,048 g, 0,06 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 23 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtra a través de tierra diatomácea, después se lava con ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (10 ml x 2). Todos

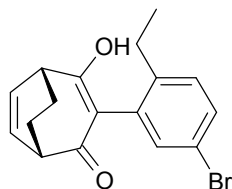
los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida para dar una goma parda. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100% a 40% de relación de eluyente de hexano/acetato de etilo), después se purifica adicionalmente por HPLC en fase inversa preparativa para producir 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.2]nonano-2,4-diona.

5

Ejemplo 14: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona



10 Etapa 1: Preparación de 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona

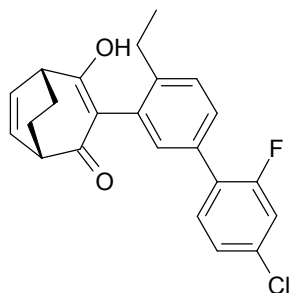


15 Una solución de biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona (0,835 g, 5,58 mmol), preparada por el método de R. Beaudegnies *et al.*, documento WO2005/123667, en cloroformo seco (30 ml) se agita a temperatura ambiente, después se purga completamente con nitrógeno. A esta mezcla se le añade 4-dimetilaminopiridina (3,41 g, 28 mmol) y tolueno anhidro (5 ml), seguido de calentamiento hasta 80°C. Se añade en porciones triacetato de 5-bromo-2-etilfenilplomo (4,75 g, 8,36 mmol) durante 20 minutos y la mezcla se calienta adicionalmente a esta temperatura durante 4 horas más, después se deja reposar durante una noche. Se añade ácido clorhídrico 2 M (40 ml) y la suspensión se agita vigorosamente durante 30 minutos, después se filtra a través de tierra diatomácea (lavando con diclorometano adicional, 40 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (40 ml x 2). Todas las fracciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida para dar un aceite pardo. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100% a 40% de relación de eluyente de hexano/acetato de etilo) para producir 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona (0,400 g, 22%) como una goma amarilla.

20

25

Etapa 2: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona



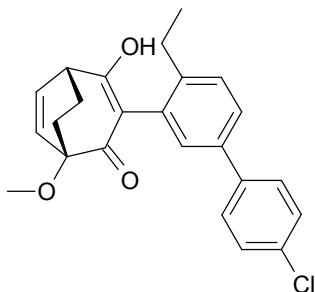
30 Una solución de 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona (0,180 g, 0,54 mmol) y ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (0,133 g, 0,76 mmol) en dimetoxietano anhidro (5 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se evacua y se purga con nitrógeno (ciclo de desgasificación repetido 4 veces). Se añade fluoruro de cesio (0,246 g, 1,62 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se añade [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,066 g, 0,081 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 21,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtra a través de tierra diatomácea, después se lava con ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (10 ml x 2). Todos los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida para dar una goma parda. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100% a 0% de relación de eluyente de hexano/acetato de

35

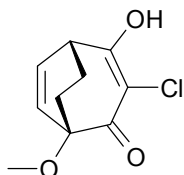
etilo), después se purifica adicionalmente por HPLC en fase inversa preparativa para producir 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona.

Ejemplo 15: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona

5



Etapa 1: Preparación de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-en-2,4-diona



10

Etapa 1a: Una solución de 1-metoxi-1,3-ciclohexadieno (5,2 g, 0,047 mol) en tolueno (20 ml) se añade gota a gota a una solución de tetraclorociclopropeno (4,21 g, 0,0236 mol) en 20 ml de tolueno a 70°C, y una vez se completa la adición la mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo (11,4 g) se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa.

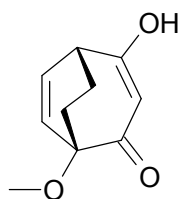
15

Etapa 1b: El residuo producido en la etapa 1b se disuelve en 1,4-dioxano (50 ml) y se añaden agua (50 ml) e hidróxido de litio monohidrato (5,0 g, 0,12 mol). La mezcla se agita a 80°C durante 18 horas, después se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua (200 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se descartan. La fase acuosa se acidifica hasta pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar una muestra impura de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-en-2,4-diona usada sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

25

Etapa 2: Preparación de 1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-en-2,4-diona

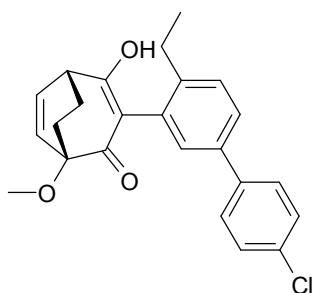


30

Se añade cinc en polvo (1,53 g, 0,0233 mol) en una porción a una solución de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-en-2,4-diona, preparada en la etapa 1b, en ácido acético glacial (20 ml) y la mezcla se calienta hasta 95°C durante una hora y tres cuartos. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de tierra diatomácea y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y la purificación adicional por HPLC en fase inversa preparativa da 1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-en-2,4-diona.

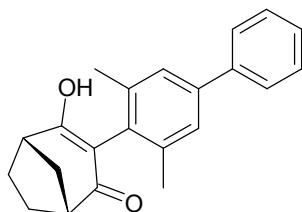
35

Etapa 3: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona

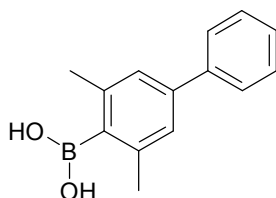


5 Se agita 1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-en-2,4-diona (0,080 g, 0,044 mmol) en cloroformo seco (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añade 4-dimetilaminopiridina (0,268 g, 2,2 mmol), seguida de tolueno seco (1 ml) y la mezcla se calienta hasta 80°C. A esta mezcla de reacción entonces se le añade en porciones triacetato de 4'-cloro-4-metilbifen-3-ilplomo (0,400 g, 0,67 mmol) durante 4 minutos y la mezcla se mantiene a 80°C durante 3 horas y cuarto. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso diluido (10 ml), se agita vigorosamente durante 10 minutos, después se filtra a través de tierra diatomácea y la torta de filtro se lava con diclorometano (10 ml). El filtrado se vierte en un embudo de separación, la capa orgánica se recoge y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recoge en *N,N*-dimetilformamida (aproximadamente 2 ml) y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-yl)-1-metoxibiciclo[3.2.2]non-6-eno-2,4-diona.

15 Ejemplo 16: Preparación de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]-2,4-diona

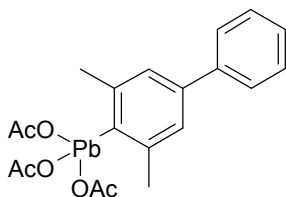


Etapa 1: Preparación de ácido 3,5-dimetilbifen-4-ilborónico



20 Se añade gota a gota *tert*-butil-litio (solución 1,7 M en hexanos, 36,2 ml, 62,6 mmol) a una solución de 4-bromo-3,5-dimetilbifenilo (7,27 g; 28 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a -78°C y se agita en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se añade borato de trimetilo (9,54 ml; 84 mmol) y la mezcla resultante se agita a -78°C durante 30 min y después se deja calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico acuoso y se extrae con éter (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se tritura con *iso*-hexano y se filtra para dar ácido 3,5-dimetilbifen-4-ilborónico (5,89 g) como un polvo blanco.

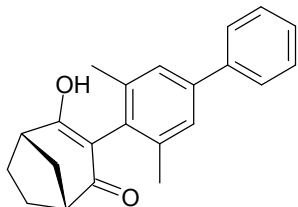
30 Etapa 2: Preparación de triacetato de 3,5-dimetilbifen-4-ilplomo



35 A una solución de tetraacetato de plomo (4,3 g, 9,7 mmol) en cloroformo seco (15 ml) a 40°C se le añade ácido 3,5-dimetilbifen-4-ilborónico (2,0 g; 8,8 mmol) en una porción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a 40°C durante 4 horas y después se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado se retira por filtración y el filtrado

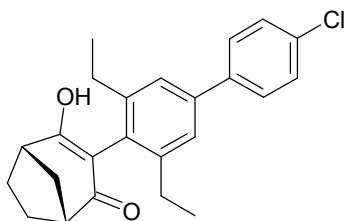
entonces se pasa a través de un lecho de carbonato de potasio mantenido sobre tierra diatomácea para retirar el ácido acético. El filtrado se evapora al vacío para producir triacetato de 3,5-dimetilbifen-4-ilplomo (3,37 g) como un aceite pardo.

5 Etapa 3: Preparación de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]-2,4-diona

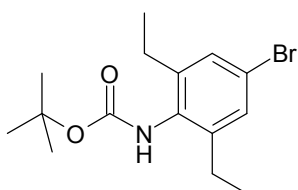


10 A una mezcla de biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,553 g, 4 mmol) en cloroformo seco (12 ml) se le añade 4-dimetilaminopiridina (2,44 g, 20 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disuelven. A esta solución entonces se le añade tolueno seco (8 ml) y triacetato de 3,5-dimetilbifen-4-ilplomo (solución 0,5 M en cloroformo seco, 10 ml, 5 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica hasta pH = 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se filtra y el filtrado se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora al vacío. El residuo se purifica adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona como un polvo blanco.

15 Ejemplo 17: Preparación de 3-(4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

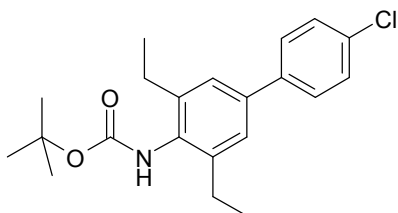


20 Etapa 1: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (4-bromo-2,6-dietilfenil)carbámico



25 Se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (106,13 g, 0,486 mol) a una solución de 2,6-dietil-4-bromoanilina (74 g, 0,324 mol) en etanol (500 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 50 horas. El disolvente se evapora a presión reducida, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para dar éster *tert*-butílico del ácido (4-bromo-2,6-dietilfenil)carbámico (68 g).

30 Etapa 2: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)carbámico

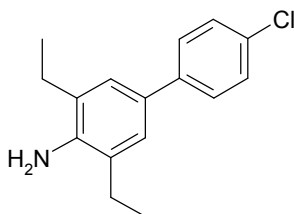


35 Una solución de carbonato de cesio (89,12 g, 0,27 mol) en agua (600 ml) se añade a una solución desgasificada de éster *tert*-butílico del ácido (4-bromo-2,6-dietilfenil)carbámico (30 g, 0,091 mol) y ácido 4-clorofenilborónico (21,54 g, 0,138 mol) en acetona (3 l) y la mezcla se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añade acetato de paladio (1,02 g, 0,004 mol) y 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenilo (4,33 g, 0,009 mol) y la

mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtra a través de tierra diatomácea y el filtrado se evapora a presión reducida para retirar la mayor parte de la acetona. La solución restante se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se concentran a presión reducida para dar éster *terc*-butilico del ácido (4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)carbámico (22 g).

5

Etapas 3: Preparación de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilamina

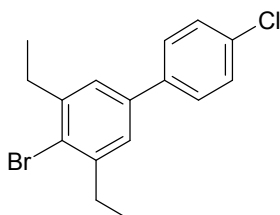


10

Se añade ácido clorhídrico concentrado (22 ml) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido (4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)carbámico (22 g, 0,06 mol) en metanol (110 ml) y la mezcla de reacción se calienta hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y la mayor parte del metanol se retira por evaporación a presión reducida. La mezcla se diluye con agua, se hace básica por la adición de solución acuosa de hidróxido de potasio 2 N y se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinan y los disolventes se retiran a presión reducida para dar 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilamina (9,6 g).

15

Etapas 4: Preparación de 4-bromo-4'-cloro-3,5-dietilbifenilo



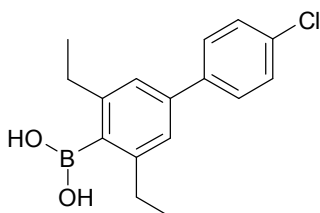
20

Se añade 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilamina (9,6 g, 0,036 mol) a acetonitrilo (95 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la disolución. La mezcla de reacción se enfría hasta entre -5°C y 0°C, se añade gota a gota nitrito de *terc*-butilo (5,7 ml, 0,044 mol) y la mezcla de reacción se mantiene entre -5°C y 0°C durante 30-40 minutos. La mezcla se añade lentamente a una suspensión calentada previamente (50°C) de bromuro de cobre (I) (2,87 g, 0,02 mol) en ácido bromhídrico (2,8 ml) y se agita a 50°C durante 10-15 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, después se vierte en agua enfriada en hielo y se extrae con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sulfato de sodio anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-bromo-4'-cloro-3,5-dietilbifenilo (4,5 g).

25

30

Etapas 5: Preparación de ácido 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilborónico

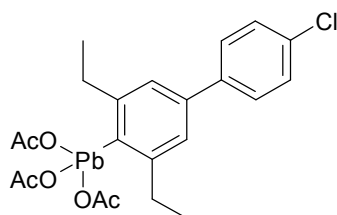


35

Se añade gota a gota *terc*-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 13 ml, 0,02 mol) a una solución de 4-bromo-4'-cloro-3,5-dietilbifenilo (4,5 g, 0,0139 mol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30 minutos, después se añade borato de trimetilo (9,3 ml, 0,083 mol). La mezcla resultante se agita a -78°C durante 1 hora y después se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidifica con solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar ácido 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilborónico como un polvo blanco (1,8 g).

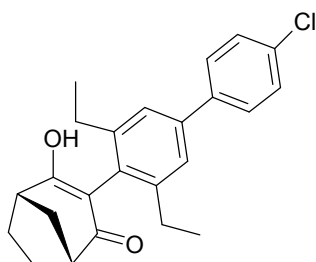
40

Etapa 6: Preparación de triacetato de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilplomo



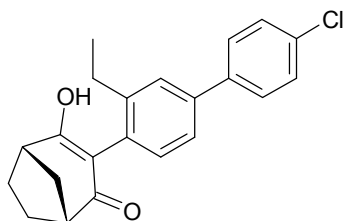
- 5 Se añade ácido 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilborónico (2,1 g, 0,007 mol) a una mezcla de tetraacetato de plomo (3,67 g, 0,008 mol) y acetato mercúrico (0,12 g, 5% en moles) en cloroformo (15 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después se agita y se calienta a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de tierra diatomea y se concentra a presión reducida para dar un sólido naranja. La trituración con hexano (20 ml) produce un sólido amarillo que se seca a alto vacío. El sólido se disuelve en cloroformo (50 ml) y se añade carbonato de potasio anhidro (11,6 g, 0,084 mol). La suspensión se agita rápidamente durante 10 minutos, después se filtra a través de un lecho de tierra diatomea. El filtrado se concentra a presión reducida para dar triacetato de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilplomo (2,0 g) como un sólido de color crema.

Etapa 7: Preparación de 3-(4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]-2,4-diona

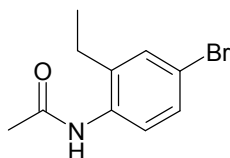


- 20 Se añaden biciclo[3.2.1]-2,4-diona (0,20 g, 1,44 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,88 g, 7,21 mmol) a una mezcla de cloroformo (4 ml) y tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade triacetato de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilplomo (0,98 g, 1,58 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se filtra a través de un lecho de tierra diatomea y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 5 ml), las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]-2,4-diona.

30 Ejemplo 18: Preparación de 3-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

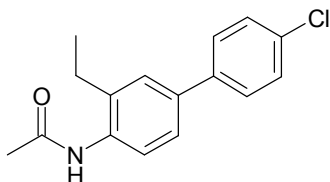


35 Etapa 1: Preparación de N-(4-bromo-2-etilfenil)acetamida



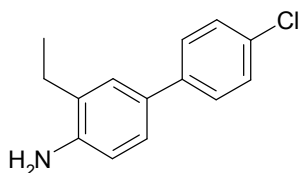
5 A una solución de 4-bromo-2-etilanilina (50 g, 0,25 mol) en diclorometano (250 ml) se le añade trietilamina (63,24 g, 0,62 mol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se le añade gota a gota cloruro de acetilo (39,25 g, 0,5 mol). La mezcla de reacción se agita a 25-30°C durante 60 minutos, después se vierte en agua y se separan las dos fases. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida para producir *N*-(4-bromo-2-etilfenil)acetamida (40 g).

Etapa 2: Preparación de *N*-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)acetamida



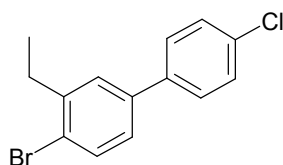
10
15 A una solución desgasificada de *N*-(4-bromo-2-etilfenil)acetamida (20 g, 0,082 mol) en tolueno (1200 ml) y etanol (400 ml), se le añade ácido 4-clorobencenoborónico (15,5 g, 0,099 mol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calienta hasta 80°C. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,0 g, 0,0017 mol) seguido de solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (160 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas, después se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de tierra diatomácea y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml) y las soluciones orgánicas se combinan y se concentran a presión reducida para dar *N*-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)acetamida (20,5 g).

20 Etapa 3: Preparación de 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilamina



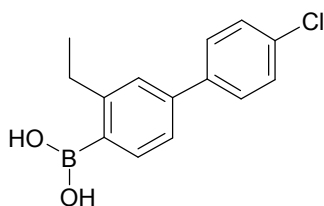
25 A una solución de *N*-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)acetamida (18 g, 0,06 mol) en dioxano (126 ml), se le añade ácido clorhídrico concentrado (36 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. El dioxano se evapora a presión reducida. El residuo se diluye con agua, la solución se hace básica mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de potasio 2 N y se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se concentran a presión reducida para dar 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilamina (13,5 g).

30 Etapa 4: Preparación de 4-bromo-4'-cloro-3-etilbifenilo.



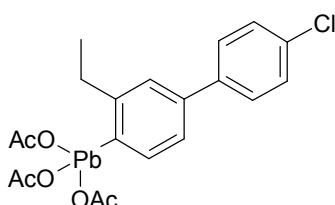
35 Se añade 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilamina (14,3 g, 0,06 mol) a acetonitrilo (143 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la disolución. La mezcla de reacción se enfría hasta entre -5°C y 0°C, se añade gota a gota nitrito de *tert*-butilo (90%, 9,8 ml, 0,074 mol) y la mezcla de reacción se mantiene entre -5°C y 0°C durante 30-40 minutos. La mezcla se añade lentamente a una suspensión calentada previamente (50°C) de bromuro de cobre (I) (4,87 g, 0,034 mol) en ácido bromhídrico (4,8 ml) y se agita a 50°C durante 10-15 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, después se vierte en agua enfriada en hielo y se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sulfato de sodio anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-bromo-4'-cloro-3-etilbifenilo (12 g).

45 Etapa 5: Preparación de ácido 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilborónico



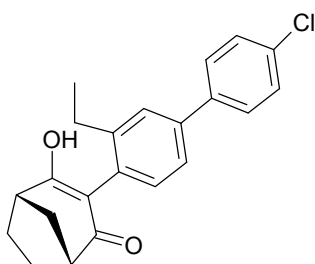
Una solución de *n*-butil-litio en hexanos (1,6 M, 38,75 ml, 0,062 mol) se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-4'-cloro-3-etilbifenilo (12,35 g, 0,041 mol) en tetrahidrofurano (125 ml) a -78°C , en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos. Se añade lentamente borato de trimetilo (27,8 ml, 0,25 mol) a -78°C y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2-3 h y después se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (343 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos se combinan, se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar ácido 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilborónico (4,5 g) como un sólido blanco.

Etapa 6: Preparación de triacetato de 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilplomo



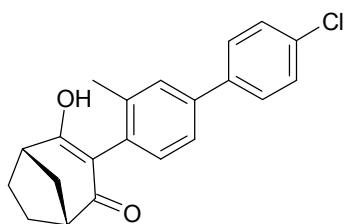
Se añade ácido 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilborónico (4,2 g, 0,016 mol) en una porción a una mezcla de tetraacetato de plomo (7,86 g, 0,017 mol) y acetato mercúrico (0,25 g, 5% en moles) en cloroformo (23 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la disolución y después se calienta a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea y el filtrado se concentra a presión reducida para dar un sólido de color naranja. La trituración con hexanos (50 ml) produce un sólido amarillo que se seca a alto vacío. Este sólido después se disuelve en cloroformo (100 ml), se añade carbonato de potasio anhidro (26,7 g, 0,19 mol) y la suspensión se agita rápidamente durante 10 minutos. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea y el filtrado se concentra a presión reducida para dar triacetato de 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilplomo (5,6 g) como un sólido de color crema.

Etapa 7: Preparación de 3-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

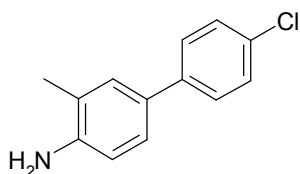


Se añaden biciclo[3.2.1]-2,4-diona (0,20 g, 1,44 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,88 g, 7,21 mmol) a una mezcla de cloroformo (4 ml) y tolueno (1 ml) y la mezcla de reacción se purga con nitrógeno durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade triacetato de 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilplomo (0,95 g, 1,58 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 5 ml), las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

Ejemplo 19: Preparación de 3-(4'-cloro-3-metilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

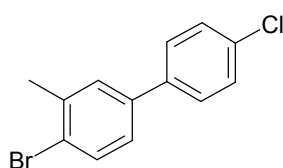


Etapa 1: Preparación de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilamina



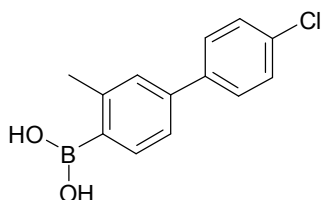
10 A una solución agitada y desgasificada de 4-bromo-2-metilaniлина (20 g, 0,107 mol) en tolueno (1200 ml) y etanol (400 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añade ácido 4-clorofenilborónico (20,32 g, 0,13 mol) y la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 80°C. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,48 g, 0,002 mol) a la mezcla de reacción y a esta se le añade solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (160 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas, después se enfría hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de tierra diatomácea y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 500 ml) y los extractos orgánicos se combinan y se concentran a presión reducida para dar 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilamina (16,5 g).

15 Etapa 2: Preparación de 4-bromo-4'-cloro-3-metilbifenilo



20 Se añade 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilamina (16,5 g, 0,077 mol) a acetonitrilo (140 ml) y se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la disolución. La mezcla de reacción se enfría hasta entre -5°C y 0°C, se añade gota a gota nitrito de *tert*-butilo (90%, 12,4 ml, 0,093 mol) y la mezcla de reacción se mantiene entre -5°C y 0°C durante 30-40 minutos. La mezcla se añade lentamente a la suspensión calentada previamente (50°C) de bromuro de cobre (I) (5,8 g, 0,04 mol) en ácido bromhídrico (5,8 ml) y se agita a 50°C durante 10-15 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, después se vierte en agua enfriada en hielo y se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sulfato de sodio anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-bromo-4'-cloro-3-metilbifenilo (11,5 g).

30 Etapa 3: Preparación de ácido 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilborónico

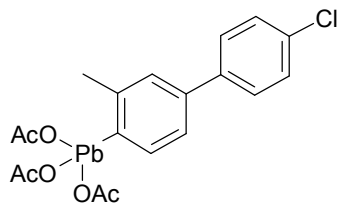


35 Una solución de *n*-butil-litio en hexanos (1,6 M, 37,5 ml, 0,060 mol) se añade gota a gota a una solución de 4-bromo-4'-cloro-3-metilbifenilo (11,5 g, 0,041 mol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78°C, en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos. Se añade lentamente borato de trimetilo (27,4 ml, 0,245 mol) a -78°C y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 2-3 h y después se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (320 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos se combinan, se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y el filtrado se concentra

a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar ácido 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilborónico (6,0 g) como un sólido blanco.

Etapa 4: Preparación de triacetato de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilplomo

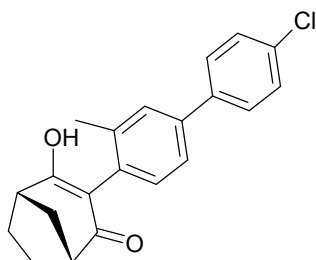
5



Se añade ácido 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilborónico (6,0 g, 0,024 mol) en una porción a una mezcla de tetraacetato de plomo (13,0 g, 0,029 mol) y acetato mercúrico (0,38 g, 5% en moles) en cloroformo (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la disolución y después se calienta a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea y el filtrado se concentra a presión reducida para dar un sólido de color naranja. La trituración con hexano (50 ml) produce un sólido amarillo que se seca a alto vacío. Este sólido después se disuelve en cloroformo (100 ml), se añade carbonato de potasio anhidro (42,5 g, 0,3 mol) y la suspensión se agita rápidamente durante 10 minutos. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea y el filtrado se concentra a presión reducida para dar triacetato de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilplomo (7,8 g) como un sólido de color crema.

Etapa 5: Preparación de 3-(4'-cloro-3-metilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona

20

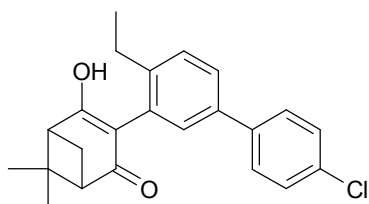


Se añaden biciclo[3.2.1]-2,4-diona (0,20 g, 1,44 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,88 g, 7,21 mmol) a una mezcla de cloroformo (4 ml) y tolueno (1 ml) y la mezcla de reacción se purga con nitrógeno durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añade triacetato de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilplomo (0,95 g, 1,6 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agita y se calienta hasta 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 5 ml), las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(4'-cloro-3-metilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona.

30

Ejemplo 20: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona

35

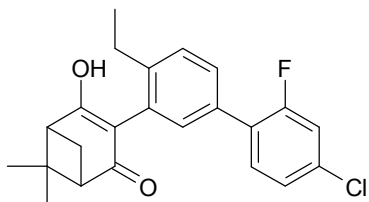


Se añade 3-bromo-4'-cloro-4-etilbifenilo (0,200 g, 0,68 mmol) a una mezcla de 6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (0,124 g, 0,81 mmol) preparada por el método de W. Childers *et al.*, documento US2006/0004108, fosfato de potasio en polvo (0,316 g, 1,49 mmol), acetato de paladio (II) (0,008 g, 0,034 mmol) y (2-diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,024 g, 0,051 mmol) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (2 ml) y la mezcla se agita y se calienta hasta 160°C durante 1 hora bajo radiación microondas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca

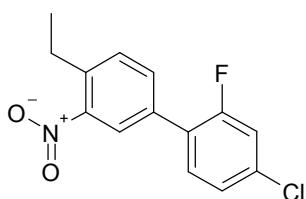
40

sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa para dar 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona.

5 Ejemplo 21: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)-6,6-dimetil-bicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona

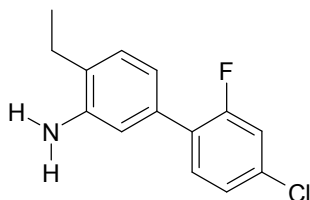


10 Etapa 1: Preparación de 4'-cloro-4-etil-2'-fluoro-3-nitrobifenilo



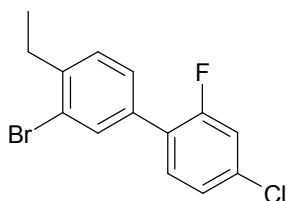
15 Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) a una solución de ácido 2-fluoro-4-clorofenilborónico (1,25 g, 7,17 mmol) y 4-bromo-1-etil-2-nitrobenceno (1,50 g, 6,52 mmol) en 1,2-dimetoxietano (12 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade una solución de carbonato de sodio (5,52 g, 52 mmol) en agua (26 ml) y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se separan las dos fases. La fase orgánica se recoge, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las soluciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora a presión reducida para dar 4'-cloro-4-etil-2'-fluoro-3-nitrobifenilo (1,795 g), usado sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 Etapa 2: Preparación de 4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-ilamina



25 Se suspende 4'-cloro-4-etil-2'-fluoro-3-nitrobifenilo (1,795 g, 6,45 mmol) en una mezcla de metanol (20 ml) y agua (4 ml). A esta mezcla se le añade cinc en polvo (2,95 g, 45 mmol) y una solución de cloruro de amonio (1,04 g, 19 mmol) en agua (4 ml), y una vez se completa la adición la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de tierra diatomácea. El filtrado se reparte entre acetato de etilo y agua y el extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida para dar 4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-ilamina (1,546 g), usada sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 Etapa 3: Preparación de 3-bromo-4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifenilo



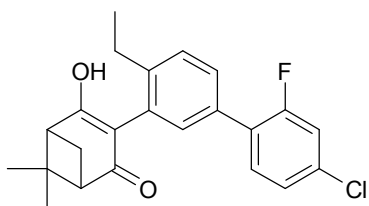
35 Etapa 3a: Se añade gota a gota ácido bromhídrico acuoso al 48% (12,5 ml) a una suspensión de 4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-ilamina (1,546 g, 6,22 mmol) en agua (6 ml) y la mezcla se agita a 40°C durante 20 minutos y después se enfría hasta 5°C en un baño de hielo. Una solución de nitrito de sodio (0,494 g, 7,16 mmol) en agua (6, 5 ml) se le

añade gota a gota, a una tasa tal que la temperatura de la reacción puede mantenerse a aproximadamente 5°C por refrigeración externa. La mezcla se agita a 5°C durante 3 horas y 30 minutos.

5 Etapa 3b: Se añaden sulfato de cobre (II) pentahidrato (1,79 g, 7,16 mmol) y cobre en polvo (0,633 g, 9,96 mmol) a ácido bromhídrico acuoso al 48% a 70°C y la mezcla se agita durante 10 minutos.

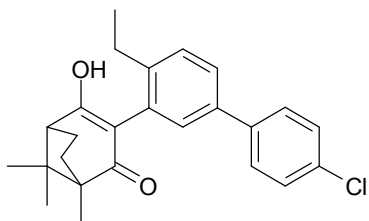
10 Etapa 3c: La mezcla preparada en la etapa 3a se añade en porciones a la mezcla preparada en la etapa 3b, y una vez se completa la adición la mezcla se agita a 70°C durante 1 hora y 15 minutos. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y después se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-bromo-4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifenilo (0,848 g) como un aceite incoloro.

15 Etapa 4: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona

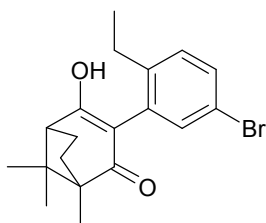


20 Se añade 3-bromo-4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifenilo (0,213 g, 0,68 mmol) a una mezcla de 6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (0,124 g, 0,81 mmol), fosfato de potasio en polvo (0,316 g, 1,49 mmol), acetato de paladio (II) (0,008 g, 0,034 mmol) y (2-diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,024 g, 0,051 mmol) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (2,5 ml) y la mezcla se agita y se calienta hasta 160°C durante 1 hora bajo radiación microondas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y se purifica por HPLC en fase inversa preparativa. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogen en acetato de etilo y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y el filtrado se evapora a presión reducida para dar 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]-heptano-2,4-diona.

Ejemplo 22: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-1,8,8-trimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona



30 Etapa 1: Preparación de 3-(5-bromo-2-etilfenil)-1,8,8-trimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona

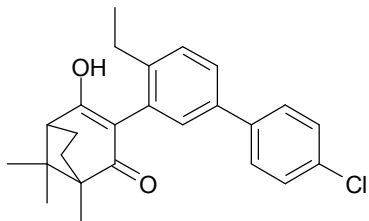


35 Una solución de 1,8,8-trimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,22 g, 1,22 mmol) (preparación descrita por H. Favre *et al.*, *Can. J. Chem.* (1956), 34 1329-39) en cloroformo seco (10 ml) se agita a temperatura ambiente, después se purga completamente con nitrógeno. A esta mezcla entonces se le añade 4-dimetilaminopiridina (0,744 g, 6,15 mmol) y tolueno anhidro (3 ml), seguido de calentamiento hasta 80°C. Se añade en porciones triacetato de 5-bromo-2-etilfenilplomo (0,673 g, 1,18 mmol) durante 10 minutos y la mezcla se calienta adicionalmente a esta temperatura durante 4 horas más, después se deja reposar durante una noche. Se añade ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y la mezcla bifásica resultante se filtra para retirar cualquier sal inorgánica (lavando con diclorometano adicional, 10 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano (10 ml x 2). Todas las fracciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida para dar una goma naranja. Este producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel

40

de sílice (100% a 40% de relación de eluyente de hexano/acetato de etilo) para producir 3-(5-bromo-2-etilfenil)-1,8,8-trimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,04 g, 9%) como una goma incolora.

Etapa 2: Preparación de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-1,8,8-trimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona



5

Una solución de 3-(5-bromo-2-etil-fenil)-1,8,8-trimetilbicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,035 g, 0,1 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (0,022 g, 0,14 mmol) en dimetoxietano anhidro (2 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se evacua y se purga con nitrógeno (ciclo de desgasificación repetido 4 veces). Se añade fluoruro de cesio (0,046 g, 0,30 mmol) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añade [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,012 g, 0,015 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 5,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtra a través de tierra diatomácea, después se lava con ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y diclorometano (5 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (5 ml x 2). Todos los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida para dar una goma parda. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100% a 40% de relación de eluyente de hexano/acetato de etilo), después se purifica adicionalmente por HPLC en fase inversa preparativa para producir 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)bicyclo[3.2.2]nonano-2,4-diona.

20

Los compuestos adicionales de la tabla A se prepararon por procedimientos análogos a partir de los materiales de partida apropiados. Debe apreciarse que ciertos compuestos de la invención existen como una mezcla de atropisómeros, u otros isómeros indicados anteriormente, en las condiciones usadas para obtener los datos de RMN de ¹H. Cuando sucede esto, los datos de caracterización se presentan para los isómeros individuales, isómero A e isómero B, que juntos representan la mezcla de atropisómeros, u otros isómeros, presente a temperatura ambiente en el disolvente especificado. Salvo que se indique de otro modo, los espectros de RMN de protones se registraron a temperatura ambiente. Los compuestos caracterizados por HPLC-MS se analizaron usando uno de dos métodos descritos a continuación.

25

El método A utilizó un Waters 2795 HPLC equipado con una columna Waters Atlantis dC18 (longitud de columna de 20 mm, diámetro interior de columna de 3 mm, tamaño de partícula de 3 micrómetros, temperatura de 40°C), serie de fotodiodos Waters y Micromass ZQ2000. El análisis se realizó usando un tiempo de ejecución de tres minutos, de acuerdo con la siguiente tabla de gradiente:

30

Tiempo (minutos)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (ml/minuto)
0,00	90,0	10,0	2,00
0,25	90,0	100	2,00
2,00	10,0	90,0	2,00
2,50	10,0	90,0	2,00
2,60	90,0	10,0	2,00
3,0	90,0	10,0	2,00

35 Disolvente A: H₂O que contiene HCOOH al 0,1%

Disolvente B: CH₃CN que contiene HCOOH al 0,1%

El método B utiliza un inyector Waters 2777 con una microbomba 1525 de HPLC equipada con una columna Waters Atlantis dC18 IS (longitud de columna de 20 mm, diámetro interior de columna de 3 mm, tamaño de partícula de 3 micrómetros), serie de fotodiodos Waters 2996, Waters 2420 ELSD y Micromass ZQ2000. El análisis se realizó usando un tiempo de ejecución de tres minutos, de acuerdo con la siguiente tabla de gradiente:

5

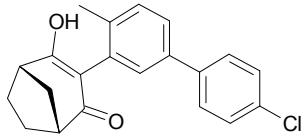
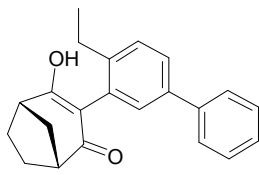
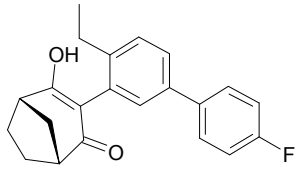
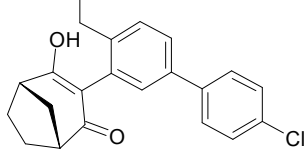
Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5	1,300
2,50	0,0	100	1,300
2,80	0,00	100	1,300
2,90	95,0	5	1,300

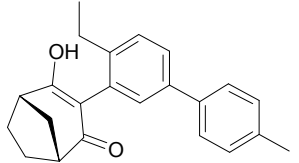
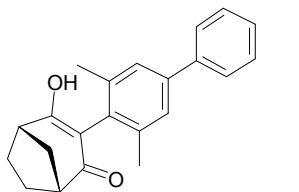
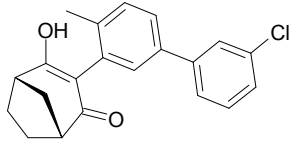
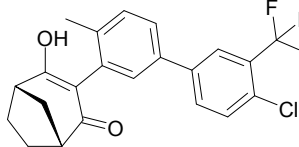
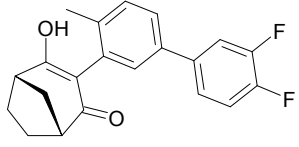
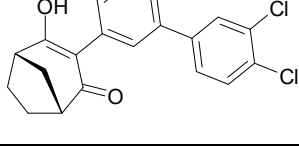
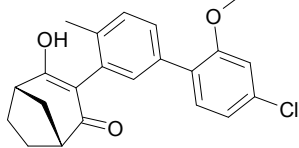
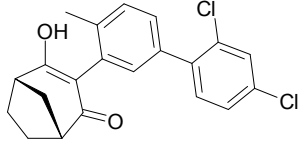
Disolvente A: H₂O con TFA al 0,05%

Disolvente B: CH₃CN con TFA al 0,05%

10

Tabla A

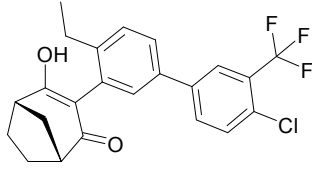
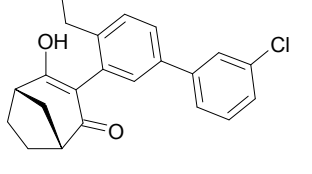
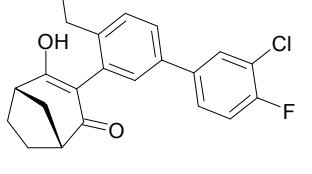
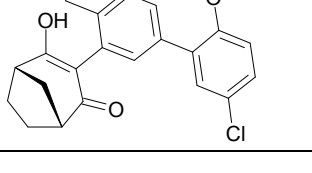
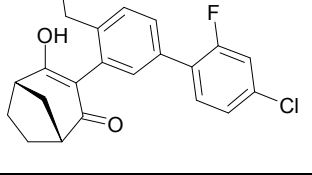
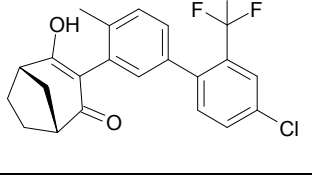
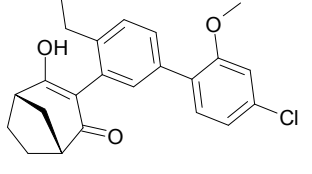
Número de compuesto	Estructura	RMN de ¹ H (CDCl ₃ salvo que se indique) u otros datos físicos
T1		δ 7,50-7,42 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,24 (dd, 0,6H isómero A), 7,14 (dd, 0,4H, isómero B), 5,87 (s a, 0,4H, isómero B), 5,81 (s a, 0,6H, isómero A), 3,01-3,11 (m, 2H), 2,30-1,65 (m, 6H), 2,18 (s, 1,2H, isómero B), 2,08 (s, 1,8H, isómero A)
T2		δ 7,60-7,50 (m, 3H, isómeros A y B), 7,44-7,36 (m, 3H, isómeros A y B), 7,35-7,29 (m, 1H, isómeros A y B), 7,14 (d, 0,48H, isómero A), 7,27 (d, 0,52H, isómero B), 5,80-5,70 (s a, 1H, isómeros A y B), 3,10-3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,60-2,30 (m, 2H, isómeros A y B), 2,30-2,10 (m, 3H, isómeros A y B), 2,00-1,90 (m, 1H, isómeros A y B), 1,85-1,80 (m, 1H, isómeros A y B), 1,72-1,67 (m, 1H, isómeros A y B), 1,11 (t, 1,44H, isómero A), 1,16 (t, 1,56H, isómero B).
T3		δ 7,52-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,60 (s a, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,10 (t, 3H).
T4		δ 7,45-7,39 (m, 3H, isómeros A y B), 7,33-7,3 (m, 3H, isómero A y B), 7,16 (d, 0,67H, isómero B), 7,04 (d, 0,33H, isómero A), 3,00-2,98 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50-2,40 (m, 1H, isómeros A y B), 2,40-2,29 (m, 1H, isómeros A y B), 2,29-2,05 (m, 3H, isómeros A y B), 2,00-1,90 (m, 1H, isómeros A y B), 1,80-1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,70-1,60 (m, 1H x 2, isómeros A y B), 1,08 (t, 0,99H, isómero B), 1,04 (t, 2,01H, isómero A).
T5		δ 7,56-7,50 (1H, m), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38-7,34 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 5,70 (s a, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m,

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
		1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,07 (t, 3H).
T6		δ (d_6 -DMSO) 7,62 (d, 2H), 7,44 (t ap, 2H), 7,33 (m, 1H); 7,24 (d, 2H), 3,06-2,85 (m, 2H), 2,75-2,30 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,66-1,56 (m, 2H).
T7		δ 7,54 (m, 1H, isómeros A y B), 7,45 (m, 2H, isómeros A y B), 7,30 (m, 3,6H, isómeros A y B), 7,12 (d, 0,4H, isómero B), 3,09 (s a, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,10 (s, 1,8H, isómero A), 2,00 (m, 1H, isómeros A y B), 1,82 (m, 1H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T8		δ 7,85 (m, 1H, isómeros A y B), 7,65 (m, 1H, isómeros A y B), 7,54 (d, 1H, isómeros A y B), 7,47 (m, 1H, isómeros A y B), 7,38 (m, 1H, isómeros A y B), 7,25 (m, 0,6H, isómero A), 7,14 (d, 0,4H, isómero B), 3,10 (s a, 2H, isómeros A y B), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,10 (s, 1,8H, isómero A), 2,00 (m, 1H, isómeros A y B), 1,85 (m, 1H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T9		δ 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 7,31 (m, 2H, isómeros A y B), 7,22 (m, 1H, isómeros A y B), 7,18 (m, 1,6H, isómeros A y B), 7,08 (d, 0,4H, isómero B), 3,10 (m, 2H, isómeros A y B), 2,21 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,90 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T10		CD_3OD δ 7,77 (m, 1H, isómeros A y B), 7,55 (m, 2H, isómeros A y B), 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,32 (m, 1H, isómeros A y B), 7,22 (d, 0,6H, isómero A), 7,16 (d, 0,4H, isómero B), 3,05 (m, 2H, isómeros A y B), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,09 (s, 1,8H, isómero A), 1,90 (m, 2H, isómeros A y B), 1,75 (m, 1H, isómeros A y B).
T11		CD_3OD δ 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,21 (m, 2H, isómeros A y B), 7,03 (m, 1,6H, isómeros A y B), 6,96 (m, 1,4H, isómeros A y B), 3,77 (m, 3H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,15 (s, 1,2H, isómero B), 2,04 (s, 1,8H, isómero A), 1,82 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B).
T12		CD_3OD δ 7,51 (m, 1H, isómeros A y B), 7,35 (m, 2H, isómeros A y B), 7,25 (m, 2H, isómeros A y B), 7,00 (d, 0,6H, isómero A), 6,91 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,19 (s, 1,2H, isómero B), 2,08 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T13		CD_3OD δ 7,42 (m, 3H, isómeros A y B), 7,29 (m, 2H, isómeros A y B), 7,20 (d, 0,6H, isómero A), 7,12 (d, 0,4H, isómero B), 7,00 (m, 1H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,24 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T14		CD_3OD δ 7,48 (m, 2H, isómeros A y B), 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 7,23 (m, 3H, isómeros A y B), 7,18 (d, 0,6H, isómero A), 7,10 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,64 (c, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,14 (s, 1,2H, isómero B), 2,03 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,24 (t, 3H, isómeros A y B).
T15		CD_3OD δ 7,22 (dd, 1H, isómeros A y B), 6,88 (m, 1H, isómeros A y B), 6,85 (s, 2H, isómeros A y B), 6,67 (d, 0,6H, isómero A), 6,60 (d, 0,4H, isómero B), 2,99 (m, 2H, isómeros A y B), 2,25 (s, 3H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,98 (d ap, 6H, isómeros A y B), 1,84 (m, 2H, isómeros A y B), 1,67 (m, 1H, isómeros A y B).
T16		CD_3OD δ 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,35 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 2H, isómeros A y B), 7,20 (m, 1H, isómeros A y B), 7,15 (m, 1,6H, isómeros A y B), 7,05 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T17		CD_3OD δ 7,58 (m, 2H, isómeros A y B), 7,38 (m, 1H, isómeros A y B), 7,25 (m, 1H, isómeros A y B), 7,10 (m, 3H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,15 (s, 1,2H, isómero B), 2,04 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T18		CD_3OD δ 7,22 (m, 2H, isómeros A y B), 7,17 (m, 3H, isómeros A y B), 7,10 (m, 1H, isómeros A y B), 6,88 (d, 0,6H, isómero A), 6,81 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,25 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,68 (m, 1H, isómeros A y B).
T19		CD_3OD δ 7,39 (m, 3H, isómeros A y B), 7,26 (m, 2H, isómeros A y B), 7,18 (d, 0,6H, isómero A), 7,10 (m, 1,4H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,37 (s, 3H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,15 (s, 1,2H, isómero B), 2,04 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T20		CD_3OD δ 7,45 (m, 2H, isómeros A y B), 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (m, 3,6H, isómeros A y B), 7,10 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,34 (s, 3H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,14 (s, 1,2H, isómero B), 2,03 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).

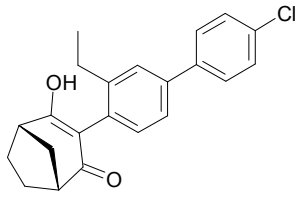
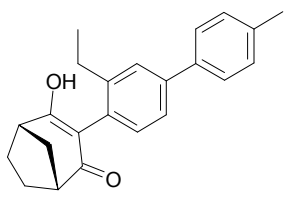
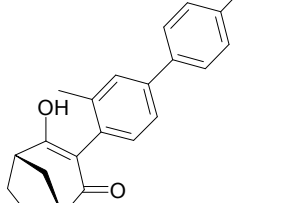
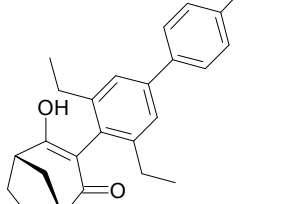
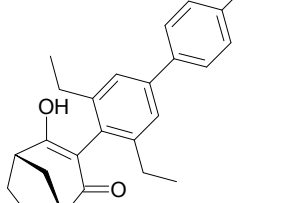
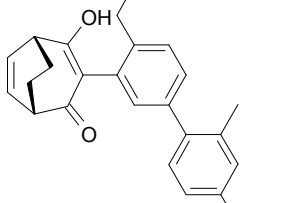
Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T21		CD_3OD δ 7,72 (d, 1H, isómeros A y B), 7,59 (t ap., 1H, isómeros A y B), 7,48 (t ap., 1H, isómeros A y B), 7,37 (d, 1H, isómeros A y B), 7,20 (m, 1H, isómeros A y B), 7,10 (m, 1H, isómeros A y B), 6,90 (d, 0,6H, isómero A), 6,82 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,17 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,68 (m, 1H, isómeros A y B).
T22		CD_3OD δ 7,83 (m, 2H, isómeros A y B), 7,60 (m, 2H, isómeros A y B), 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,31 (m, 1H, isómeros A y B), 7,22 (d, 0,6H, isómero A), 7,16 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,24 (m, 3H, isómeros A y B), 2,17 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,86 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T23		CD_3OD δ 7,76 (t ap, 2H, isómeros A y B), 7,70 (m, 2H, isómeros A y B), 7,48 (m, 1H, isómeros A y B), 7,31 (m, 1H, isómeros A y B), 7,26 (d, 0,6H, isómero A), 7,19 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,23 (m, 3H, isómeros A y B), 2,17 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T24		CD_3OD δ 7,50 (m, 1H, isómeros A y B), 7,39 (m, 3H, isómeros A y B), 7,25 (m, 1H, isómeros A y B), 7,18 (d, 0,6H, isómero A), 7,10 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,40 (m, 3H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,15 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T25		CD_3OD δ 8,01 (m, 1H, isómeros A y B), 7,86 (m, 1H, isómeros A y B), 7,65 (m, 1H, isómeros A y B), 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,22 (d, 0,6H, isómero A), 7,18 (d, 0,4H, isómero B), 3,01 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,18 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T26		CD_3OD δ 7,25 (m, 2H, isómeros A y B), 7,18 (m, 2H, isómeros A y B), 7,09 (m, 1H, isómeros A y B), 6,88 (d, 0,6H, isómero A), 6,80 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,25 (m, 6H, isómeros A y B), 2,18 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B).
T27		CD_3OD δ 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,34 (m, 1H, isómeros A y B), 7,25 (m, 3H, isómeros A y B), 7,11 (d, 0,6H, isómero A), 7,02 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T28		CD_3OD δ 7,55 (m, 2H, isómeros A y B), 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,39 (m, 1H, isómeros A y B), 7,32 (m, 1H, isómeros A y B), 7,21 (d, 0,6H, isómero A), 7,12 (d, 0,4H, isómero B), 3,05 (m, 2H, isómeros A y B), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,10 (s, 1,8H, isómero A), 1,90 (m, 2H, isómeros A y B), 1,75 (m, 1H, isómeros A y B).

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T29		CD_3OD δ 7,65(m, 1H, isómeros A y B), 7,50 (m, 1H, isómeros A y B), 7,38 (m, 1H, isómeros A y B), 7,25 (m, 2H, isómeros A y B), 7,15 (d, 0,6H, isómero A), 7,09 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T30		CD_3OD δ 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,22 (m, 3H, isómeros A y B), 7,02 (m, 1,6H, isómeros A y B), 6,95 (d, 0,4H, isómero B), 3,76 (s, 3H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,15 (s, 1,2H, isómero B), 2,04 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T31		CD_3OD δ 7,45 (m, 4H, isómeros A y B), 7,28 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (d, 0,6H, isómero A), 7,13 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,23 (m, 3H, isómeros A y B), 2,16 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T32		CD_3OD δ 7,50 (m, 1H, isómeros A y B), 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,36 (m, 2H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,15 (d, 0,6H, isómero A), 7,05 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8, isómero B), 2,40 (s, 3H, isómeros A y B), 2,35 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B)
T33		CD_3OD δ 7,25 (m, 2H, isómeros A y B), 7,15 (m, 3H, isómeros A y B), 6,85 (d, 0,6H, isómero A), 6,76 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,38 (c, 1,2H, isómero A), 2,28 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,11 (m, 3H, isómeros A y B)
T34		CD_3OD δ 8,01 (m, 1H, isómeros A y B), 7,88 (m, 1H, isómeros A y B), 7,65 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,50 (m, 1H, isómeros A y B), 7,34 (m, 1H, isómeros A y B), 7,21 (d, 0,6H, isómero A), 7,12 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B)
T35		CD_3OD δ 7,72 (m, 1H, isómeros A y B), 7,52 (m, 2H, isómeros A y B), 7,48 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,18 (d, 0,6H, isómero A), 7,08 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,39 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B)
T36		CD_3OD δ 7,48 (m, 3H, isómeros A y B), 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,19 (d, 0,6H, isómero A), 7,09 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,38 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B)

Número de compuesto	Estructura	RMN de ¹ H (CDCl ₃ salvo que se indique) u otros datos físicos
T37		CD ₃ OD δ 7,92 (m, 1H, isómeros A y B), 7,81 (m, 1H, isómeros A y B), 7,63 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,50 (m, 1H, isómeros A y B), 7,35 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (d, 0,6H, isómero A), 7,10 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,39 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B)
T38		CD ₃ OD δ 7,59 (m, 1H, isómeros A y B), 7,50 (m, 2H, isómeros A y B), 7,39 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 2H, isómeros A y B), 7,18 (d, 0,6H, isómero A), 7,08 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,39 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B)
T39		CD ₃ OD δ 7,68 (m, 1H, isómeros A y B), 7,52 (m, 1H, isómeros A y B), 7,42 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 2H, isómeros A y B), 7,14 (d, 0,6H, isómero A), 7,04 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,38 (c, 1,2H, isómero A), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B)
T40		CD ₃ OD δ 7,50 (m, 1H, isómeros A y B), 7,28 (m, 3H, isómeros A y B), 7,05 (m, 1,6H, isómeros A y B), 6,93 (d, 0,4H, isómero B), 3,80 (m, 3H, isómeros A y B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,52 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 1,88 (d ap, 2H, isómeros A y B), 1,73 (m, 1H, isómeros A y B), 1,15 (m, 3H, isómeros A y B)
T41		CD ₃ OD δ 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,22 (m, 2H, isómeros A y B), 7,10 (m, 0,6H, isómero A), 7,00 (m, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,38 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (d ap, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B)
T42		CD ₃ OD δ 7,79 (m, 1H, isómeros A y B), 7,67 (m, 1H, isómeros A y B), 7,42 (d, 1H, isómeros A y B), 7,27 (m, 1H, isómeros A y B), 7,12 (m, 1H, isómeros A y B), 6,93 (d, 0,6H, isómero A), 6,88 (d, 0,4H, isómero B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 2,21 (s, 1,2H, isómero B), 2,11 (s, 1,8H, isómero A), 1,86 (m, 2H, isómeros A y B), 1,74 (m, 1H, isómeros A y B)
T43		CD ₃ OD δ 7,32 (m, 1H, isómeros A y B), 7,22 (m, 2H, isómeros A y B), 7,10 (m, 1H, isómeros A y B), 7,00 (m, 2H, isómeros A y B), 3,29 (m, 3H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,35 (c, 1,2H, isómero A), 2,21 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B)

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T44		CD_3OD δ 7,51 (s, 1H, isómeros A y B), 7,36 (s, 2H, isómeros A y B), 7,30 (s, 2H, isómeros A y B), 6,99 (s, 0,6H, isómero A), 6,84 (0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,21 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B)
T45		CD_3OD δ 7,72 (s, 1H, isómeros A y B), 7,62 (d, 1H, isómeros A y B), 7,39 (d, 1H, isómeros A y B), 7,29 (m, 2H, isómeros A y B), 6,88 (s, 0,6H, isómero A), 6,79 (0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,15 (m, 3H, isómeros A y B)
T46		CD_3OD δ 7,39 (m, 3H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (m, 1H, isómeros A y B), 7,11 (d, 0,6H, isómero A), 7,05 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,18 (s, 1,2H, isómero B), 2,08 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T47		CD_3OD δ 7,39 (m, 2H, isómeros A y B), 7,24 (m, 2H, isómeros A y B), 7,18 (d, 0,6H, isómero A), 7,09 (m, 1,4H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 2,13 (s, 1,2H, isómero B), 2,02 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B).
T48		CD_3OD δ 7,31 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,23 (m, 1H, isómeros A y B), 7,13 (m, 2H, isómeros A y B), 7,08 (m, 1H, isómeros A y B), 6,86 (d, 0,6H, isómero A), 6,80 (m, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,28 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,21 (m, 3H, isómeros A y B), 2,17 (s, 1,2H, isómero B), 2,06 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B).
T49		CD_3OD δ 7,51 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,38 (m, 2H, isómeros A y B), 7,28 (d, 1H, isómeros A y B), 7,22 (t, 1H, isómeros A y B), 7,12 (d, 0,6H, isómero A), 7,08 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,35 (s, 3H, isómeros A y B), 2,21 (m, 3H, isómeros A y B), 2,12 (s, 1,2H, isómero B), 2,01 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B).
T50		CD_3OD δ 7,26 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (m, 3H, isómeros A y B), 7,10 (m, 1H, isómeros A y B), 6,89 (d, 0,6H, isómero A), 6,80 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,23 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,18 (s, 1,2H, isómero B), 2,08 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T51		CD_3OD δ 7,45 (m, 1H, isómeros A y B), 7,40 (d, 1H, isómeros A y B), 7,30 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,28 (s, 2H, isómeros A y B), 7,01 (d, 0,6H, isómero A), 6,92 (d, 0,4H, isómero B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,09 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T52		CD_3OD δ 7,55 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,00 (c, 2H), 2,99 (s a, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).
T53		CD_3OD δ 7,49 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,0 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,16 (m, 3H), 1,83 (d a, 2H), 1,65 (m, 2H).
T54		δ 7,55-7,47 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 8H), 1,15 (t, 3H).
T55		δ 7,51-7,44 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,45 (d a, 1H), 3,73 (t, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,52-1,88 (m, 6H), 1,14 (t, 1,8H, isómero A), 1,08 (t, 1,2H, isómero B).
T56		δ 7,47 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,53-1,86 (m, 6H), 1,13 (m, 3H).
T57		δ 7,52 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 6,57 (c, 1H), 6,37 (c, 1H), 5,49 (d, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,61 (m ancho, 1H), 2,58-1,91 (m, 6H), 1,19 (t, 1,8H, isómero A), 1,13 (t, 1,2H, isómero B).
T58		δ 7,6-7,3 (m, 7H, isómeros A y B), 7,13 (d, 0,59H, isómero B), 7,05 (d, 0,41H, isómero A), 5,64 (s, 0,41H, isómero A) 5,56 (s, 0,59H, isómero B), 3,1-3,0 (m, 2H, isómeros A y B), 2,3-2,0 (m, 7H, isómeros A y B), 1,9-1,6 (m, 2H, isómeros A y B).

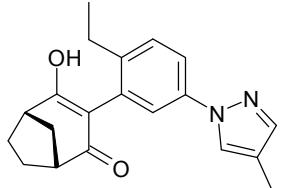
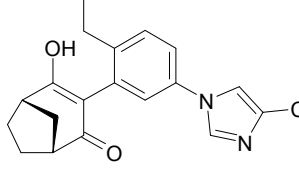
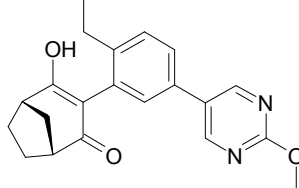
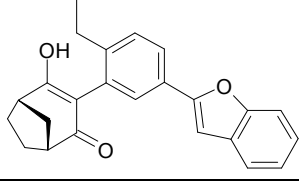
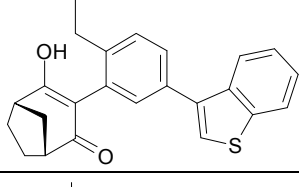
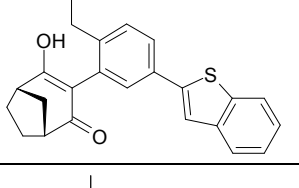
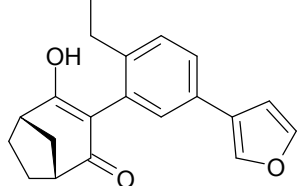
Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T59		δ 7,55-7,39 (m, 6H, isómeros A y B), 7,12 (d, 0,53H, isómero B), 7,03 (d, 0,47H, isómero A), 5,7 (s a, 0,53H, isómero B) 5,6 (s a, 0,47H, isómero A), 3,1-3,0 (m, 2H, isómeros A y B), 2,6-2,3 (m, 2H, isómeros A y B), 2,3-2,1 (m, 3H, isómeros A y B), 2,05-1,95 (m, 1H, isómeros A y B), 1,85-1,75 (m, 1H, isómeros A y B), 1,75-1,65 (m, 1H, isómeros A y B), 1,16 (t, 1,41H, isómero A), 1,11(m, 1,59H, isómero B).
T60		δ 7,55-7,4 (m, 4H, isómeros A y B), 7,3-7,2 (m, 2H, isómeros A y B), 7,1 (d, 0,52H, isómero B), 7,0 (d, 0,47H, isómero A), 5,6 (s, 0,47H, isómero A), 5,55 (s, 0,52H, isómero B), 3,1-3,0 (m, 2H, isómeros A y B), 2,6-2,3 (m, 4H, isómeros A y B), 2,3-2,1 (m, 4H, isómeros A y B), 2,05-1,95 (m, 1H, isómeros A y B), 1,85-1,75 (m, 1H, isómeros A y B), 1,75-1,65 (m, 1H, isómeros A y B), 1,14 (t, 1,41H, isómero A), 1,11(m, 1,56H, isómero B).
T61		δ (d_6 -DMSO) 10,79 (s a, 1H, isómero A y B), 7,77-7,72 (m, 2H, isómeros A y B), 7,59-7,55 (m, 2H, isómeros A y B), 7,52-7,49 (m, 1H, isómeros A y B), 7,45-7,41 (m, 2H, isómeros A y B), 7,03 (d, 0,58H, isómero B), 7,0 (d, 0,42H, isómero A), 3,1 (m, 2H, isómeros A y B), 2,17 (s, 3H, isómeros A y B), 2,1-1,6 (m, 6H, isómeros A y B).
T62		δ 7,5 (dd, 2H), 7,4 (dd, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,6-2,1 (m, 7H), 2,05-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H) 1,88-1,7 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 6H).
T63		δ 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,6-2,1 (m, 10H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,88-1,7 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 6H).
T64		δ 7,36 (m, 1H), 7,30-7,09 (m, 4H), 6,92 (dd, 1H), 6,60-6,27 (d a, 2H), 5,80-4,90 (s a, 1H), 3,85-3,50 (d ancho, 2H), 2,53-1,84 (m a, 9H), 1,16 (t, 1,8H, isómero A), 1,10 (t, 1,2H, isómero B).

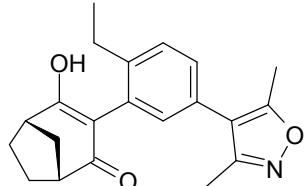
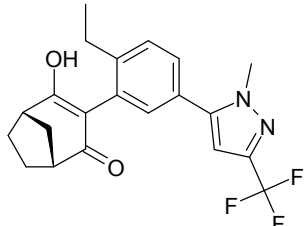
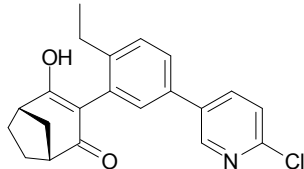
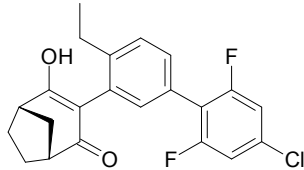
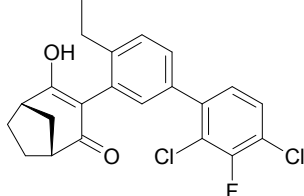
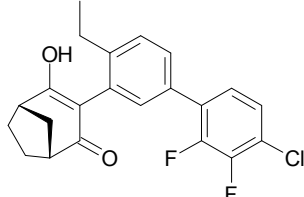
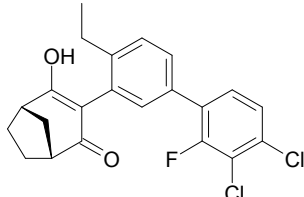
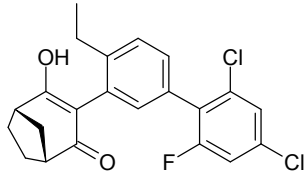
Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T65		δ 7,38 (dd,1H), 7,30-7,13 (m,4H), 6,98 (dd,1H), 5,51 (s,1H), 2,95 (m,2H), 2,50 (m,2H), 2,27 (s,3H), 1,98-1,84 (m,8H), 1,17 (t, 3H).
T66		δ 7,47 (m,1H), 7,44-7,27 (m,4H), 7,12 (dd,1H), 5,59 (s,1H), 2,97 (m,2H), 2,50 (m,2H), 1,99-1,84 (m,8H), 1,17 (t, 3H).
T67		δ 7,49 (dd,1H), 7,34-7,45 (m,2H), 7,21-7,14 (m,3H), 5,56 (s,1H), 2,97 (m,2H), 2,49 (m,2H), 2,01-1,85 (m,8H), 1,15 (t, 3H).
T68		Método A: LCMS (ES+) 395 (MH^+); HPLC tiempo de retención 1,78 minuto.
T69		Método A: LC-MS (ES+) 367 (MH^+); HPLC tiempo de retención 1,74 minuto.
T70		Método A: LC-MS (ES+) 385 (MH^+); HPLC tiempo de retención 1,79 minuto.
T71		Método A: LC-MS (ES+) 395 (MH^+); HPLC tiempo de retención 1,91 minuto
T72		δ 7,56-7,38 (m, 6H), 7,36-7,33 (m, 0,6 H), 7,28-7,24 (m, 0,4 H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,35-2,08 (m, 3H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H).

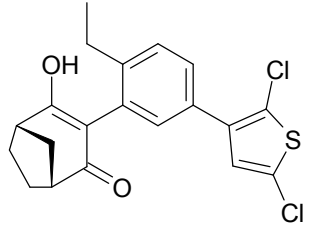
Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T73		δ 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 3H), 2,02-1,75 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H).
T74		δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,19 (d, 0,6H), 7,12 (d, 0,4 H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,32-2,07 (m, 3H), 2,03-1,74 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H).
T75		δ 7,49-7,43 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05-1,70 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H).
T76		CD_3OD δ 9,11(s, 1H, isómeros A y B), 9,06 (d ap, 2H, isómeros A y B), 7,55 (m, 1H, isómeros A y B), 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 7,33 (d, 0,6H, isómero A), 7,27 (d, 0,4H, isómero B), 3,04 (m, 2H, isómeros A y B), 2,28 (m, 3H, isómeros A y B), 2,23 (s, 1,2H, isómero B), 2,12 (s, 1,8H, isómero A), 1,90 (m, 2H, isómeros A y B), 1,75 (m, 1H, isómeros A y B).
T77		CD_3OD δ 8,13 (m, 1H, isómeros A y B), 7,32 (m, 2H, isómeros A y B), 7,20 (m, 1H, isómeros A y B), 6,90 (d, 0,6H, isómero A), 6,81 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,52 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,32 (d ap., 3H, isómeros A y B), 2,21 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B).
T78		CD_3OD δ 8,58 (m, 1H, isómeros A y B), 8,02 (m, 1H, isómeros A y B), 7,50 (m, 2H, isómeros A y B), 7,35 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (m, 0,6H, isómero A), 7,07 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,39 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,71 (m, 1H, isómeros A y B), 1,10 (m, 3H, isómeros A y B).
T79		CD_3OD δ 7,62 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,31 (m, 2H, isómeros A y B), 7,20 (m, 1H, isómeros A y B), 6,90 (d, 0,6H, isómero A), 6,80 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,51 (c, 0,8H, isómero B), 2,46 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,39 (c, 1,2H, isómero A), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B).
T80		CD_3OD δ 7,80 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,46 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,32 (m, 2H, isómeros A y B), 7,01 (d, 0,6H, isómero A), 6,91 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,50 (c, 0,8H, isómero B), 2,39 (c, 1,2H, isómero A), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 1,84 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B).
T81		CD_3OD δ 8,52 (m, 1H, isómeros A y B), 8,00 (m, 1H, isómeros A y B), 7,46 (m, 1H, isómeros A y B), 7,41 (m, 1H, isómeros A y B), 7,29 (m, 1H, isómeros A y B), 7,20 (d, 0,6H, isómero A), 7,12 (d, 0,4H, isómero B), 2,96 (m, 2H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 2,15 (s, 1,2H, isómero B), 2,05 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,69 (m, 1H, isómeros A y B).

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T82		CD_3OD δ 7,62 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 2H, isómeros A y B), 7,13 (m, 1H, isómeros A y B), 6,93 (d, 0,6H, isómero A), 6,88 (d, 0,4H, isómero B), 3,06 (m, 2H, isómeros A y B), 2,46 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 2,19 (s, 1,2H, isómero B), 2,09 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T83		CD_3OD δ 8,14 (d, 1H, isómeros A y B), 7,40 (d, 1H, isómeros A y B), 7,31 (m, 1H, isómeros A y B), 7,15 (m, 1H, isómeros A y B), 6,94 (d, 0,6H, isómero A), 6,87 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,32 (d ap, 3H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,10 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T84		CD_3OD δ 7,49 (m, 1H, isómeros A y B), 7,42 (m, 1H, isómeros A y B), 7,37 (m, 2H, isómeros A y B), 7,20 (m, 2H, isómeros A y B), 2,98 (m, 2H, isómeros A y B), 2,20 (m, 3H, isómeros A y B), 2,11 (s, 1,2H, isómero B), 2,00 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,68 (m, 1H, isómeros A y B).
T85		CD_3OD δ 8,52 (m, 1H, isómeros A y B), 8,08 (m, 1H, isómeros A y B), 7,51 (dd 1H, isómeros A y B), 7,30 (m, 1,6H, isómeros A y B), 7,21 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 2,20 (s, 1,2H, isómero B), 2,10 (s, 1,8H, isómero A), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B).
T86		CD_3OD δ 8,56 (m, 1H, isómeros A y B), 7,88 (m, 1H, isómeros A y B), 7,85 (m, 2H, isómeros A y B), 7,57 (d, 0,6H, isómero A), 7,50 (d, 0,4H, isómero B), 7,36 (t, 1H, isómeros A y B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,52 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,13 (m, 3H, isómeros A y B).
T87		CD_3OD δ 8,53 (m, 1H, isómeros A y B), 8,07 (d, 1H, isómeros A y B), 7,60 (d, 1H, isómeros A y B), 7,35 (m, 1H, isómeros A y B), 7,30 (d, 0,6H, isómero A), 7,20 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,54 (c, 0,8H, isómero B), 2,42 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,72 (m, 1H, isómeros A y B), 1,16 (t, 1,2H, isómero B), 1,11 (t, 1,8H, isómero A).
T88		CD_3OD δ 8,88 (d, 2H, isómeros A y B), 8,27 (d, 1H, isómeros A y B), 8,00 (d, 0,6H, isómero A), 7,92 (d, 0,4H, isómero B), 7,36 (t, 1H, isómeros A y B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,53 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,72 (m, 1H, isómeros A y B), 1,15 (t, 1,2H, isómero B), 1,10 (t, 1,8H, isómero A).
T89		CD_3OD δ 9,05 (m, 1H, isómeros A y B), 8,62 (m, 1H, isómeros A y B), 8,47 (m, 1H, isómeros A y B), 7,93 (m, 1H, isómeros A y B), 7,66 (d, 0,6H, isómero A), 7,58 (d, 0,4H, isómero B), 7,40 (m, 1H, isómeros A y B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,54 (c, 0,8H, isómero B), 2,40 (c, 1,2H, isómero A), 2,26 (m, 3H, isómeros A y B), 1,86 (m, 2H, isómeros A y B), 1,74 (m, 1H, isómeros A y B), 1,14 (m, 3H, isómeros A y B).

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T90		CD_3OD δ 7,42 (m, 1H, isómeros A y B), 7,26 (m, 1H, isómeros A y B), 7,11 (m, 1,6H, isómeros A y B), 7,02 (d, 0,4H, isómero B), 6,91 (m, 1H, isómeros A y B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,46 (c, 0,8H, isómero B), 2,34 (c, 1,2H, isómero A), 2,23 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,70 (m, 1H, isómeros A y B), 1,05 (m, 3H, isómeros A y B)
T91		CD_3OD 8,13 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,93 (m, 1H, isómeros A y B), 7,80 (m, 1H, isómeros A y B), 7,67 (d, 0,6H, isómero A), 7,60 (d, 0,4H, isómero B), 7,42 (m, 1H, isómeros A y B), 3,02 (m, 2H, isómeros A y B), 2,55 (c, 0,8H, isómero B), 2,42 (c, 1,2H, isómero A), 2,25 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,72(m, 1H, isómeros A y B), 1,15(m, 3H, isómeros A y B)
T92		CD_3OD δ 8,79 (d, 2H, isómeros A y B), 8,26 (dd, 1H, isómeros A y B), 7,99 (d, 0,6H, isómero A), 7,91 (d, 0,4H, isómero B), 7,35 (m, 1H, isómeros A y B), 3,01 (m, 2H, isómeros A y B), 2,53 (c, 0,8H, isómero B), 2,38 (c, 1,2H, isómero A), 2,24 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,74 (m, 1H, isómeros A y B), 1,12 (m, 3H, isómeros A y B).
T93		CD_3OD δ 7,47 (m, 1H, isómeros A y B), 7,25 (m, 3H, isómeros A y B), 7,17 (d, 0,6H, isómero A), 7,08 (d, 0,4H, isómero B), 3,00 (m, 2H, isómeros A y B), 2,46 (c, 0,8H, isómero B), 2,34 (c, 1,2H, isómero A), 2,22 (m, 3H, isómeros A y B), 1,85 (m, 2H, isómeros A y B), 1,72 (m, 1H, isómeros A y B), 1,07 (m, 3H, isómeros A y B)
T94		CD_3OD δ 7,56 (m, 2H, isómeros A y B), 7,48 (m, 1H, isómeros A y B), 7,41 (m, 2H, isómeros A y B), 7,32 (d, 0,4H, isómero B), 7,28 (d, 0,6H, isómero A), 7,22 (d, 0,6H, isómero A), 7,01 (d, 0,4H, isómero B), 6,68 (s, 2H, isómeros A y B), 3,41 (m, 2H, isómeros A y B), 2,82 (m, 1H, isómeros A y B), 2,63 (m, 1H, isómeros A y B), 2,53 (c, 0,8H, isómero B), 2,31 (c, 1,2H, isómero A), 1,17 (t, 1,2H, isómero B), 1,04 (t, 1,8H, isómero A)
T95		CD_3OD δ 7,52 (d, 1H, isómeros A y B), 7,35 (m, 2H, isómeros A y B), 7,30 (m, 2H, isómeros A y B), 7,00 (s, 0,6H, isómero A), 6,80 (s, 0,4H, isómero B), 6,65 (d ap, 2H, isómeros A y B), 3,38 (m, 2H, isómeros A y B), 2,78 (m, 1H, isómeros A y B), 2,55 (m, 1,8H, isómeros A y B), 2,30 (c, 1,2H, isómero A), 1,16 (t, 1,2H, isómero B), 1,03 (t, 1,8H, isómero A)
T96		(CD_3OD) δ 7,75 (t, 1H); 7,52 (s, 0,6H, isómero A); 7,46 (s, 0,4H, isómero B); 7,37 (t, 1H); 7,22 (s, 1H); 3,03 (s a, 2H); 2,52 (c, 0,8H, isómero B); 2,47 (s, 3H); 2,39 (c, 1,2H, isómero A); 2,28-2,17 (m, 3H); 1,89-1,82 (m, 2H); 1,74-1,70 (m, 1H); 1,14 (t, 1,2H, isómero B); 1,09 (t, 1,8H, isómero A)
T97		(CD_3OD) δ 8,48-8,44 (m, 1H); 7,81-7,76 (m, 1H); 7,75-7,69 (m, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,36 (s, 0,6H, isómero A); 7,26 (s, 0,4H, isómero B); 3,01 (s a, 2H); 2,55 (c, 0,8H, isómero B); 2,42 (c, 1,2H, isómero A); 2,28-2,16 (m, 3H); 1,88-1,81 (m, 2H); 1,74-1,67 (m, 1H); 1,16 (t, 1,2H, isómero B); 1,11 (t, 1,8H, isómero A)

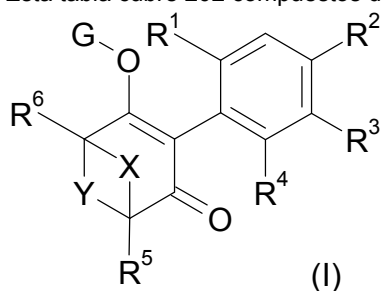
Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T98		(CD ₃ OD) δ 7,87 (s, 1H); 7,48-7,41 (m, 2H); 7,26 (t, 1H); 7,20 (s, 0,6H, isómero A); 7,13 (s, 0,4H, isómero B); 2,98-2,92 (m, 2H); 2,44 (c, 1,2H, isómero A); 2,31 (c, 0,8H, isómero B); 2,21-2,13 (m, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,86-1,76 (m, 2H); 1,69-1,63 (m, 1H); 1,07 (t, 1,2H, isómero B); 1,03 (t, 1,8H, isómero A)
T99		Método B: LC-MS (ES+) 343 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,21 minuto
T100		Método B: LC-MS (ES+) 351 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,39 minuto
T101		Método B: LC-MS (ES+) 359 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,59 minuto
T102		Método B: LC-MS (ES+) 375 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,64 minuto
T103		Método B: LC-MS (ES+) 375 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,65 minuto
T104		Método B: LC-MS (ES+) 309 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,39 minuto

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
T105		Método B: LC-MS (ES+) 338 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,32 minuto
T106		Método B: LC-MS (ES+) 391 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,48 minuto
T107		Método B: LC-MS (ES+) 354 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,39 minuto
T108		Método B: LC-MS (ES+) 389 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,65 minuto
T109		Método B: LC-MS (ES+) 405 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,70 minuto
T110		Método B: LC-MS (ES+) 389 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,66 minuto
T111		Método B: LC-MS (ES+) 405 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,72 minuto
T112		Método B: LC-MS (ES+) 405 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,70 minuto

Número de compuesto	Estructura	RMN de ¹ H (CDCl ₃ salvo que se indique) u otros datos físicos
T113		Método B: LC-MS (ES+) 393 (MH+); HPLC tiempo de retención 1,73 minuto

Los ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen los compuestos detallados en las tablas 1 a 35

- 5 Tabla 1:
Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I:



donde X es CH₂, Y es CH₂, R¹ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen a continuación:

Número de compuesto	R ²	R ³
1.001	fenilo	H
1.002	2-fluorofenilo	H
1.003	3-fluorofenilo	H
1.004	4-fluorofenilo	H
1.005	2-clorofenilo	H
1.006	3-clorofenilo	H
1.007	4-clorofenilo	H
1.008	2-bromofenilo	H
1.009	3-bromofenilo	H
1.010	4-bromofenilo	H
1.011	2-metilfenilo	H
1.012	3-metilfenilo	H
1.013	4-metilfenilo	H
1.014	2-cianofenilo	H
1.015	3-cianofenilo	H
1.016	4-cianofenilo	H
1.017	2-metoxifenilo	H
1.018	3-metoxifenilo	H
1.019	4-metoxifenilo	H
1.020	2-trifluorometilfenilo	H
1.021	3-trifluorometilfenilo	H
1.022	4-trifluorometilfenilo	H
1.023	4-trifluorometoxifenilo	H
1.024	4-difluorometoxifenilo	H
1.025	4-metiltiofenilo	H
1.026	4-metilsulfinilfenilo	H
1.027	4-metilsulfonilfenilo	H
1.028	4-trifluorometiltiofenilo	H
1.029	4-trifluorometilsulfinilfenilo	H
1.030	4-trifluorometilsulfonilfenilo	H
1.031	2,3-difluorofenilo	H
1.032	2,4-difluorofenilo	H
1.033	2,5-difluorofenilo	H

Número de compuesto	R ²	R ³
1.034	2,6-difluorofenilo	H
1.035	3,4-difluorofenilo	H
1.036	3,5-difluorofenilo	H
1.037	2,3-diclorofenilo	H
1.038	2,4-diclorofenilo	H
1.039	2,5-diclorofenilo	H
1.040	2,6-diclorofenilo	H
1.041	3,4-diclorofenilo	H
1.042	3,5-diclorofenilo	H
1.043	2,3,4-triclorofenilo	H
1.044	2,3,5-triclorofenilo	H
1.045	2,3,6-triclorofenilo	H
1.046	2,4,5-triclorofenilo	H
1.047	2,4,6-triclorofenilo	H
1.048	3,4,5-triclorofenilo	H
1.049	4-cloro-2-fluorofenilo	H
1.050	4-cloro-3-fluorofenilo	H
1.051	4-cloro-2-metilfenilo	H
1.052	4-cloro-3-metilfenilo	H
1.053	4-cloro-2-trifluorometilfenilo	H
1.054	4-cloro-3-trifluorometilfenilo	H
1.055	4-cloro-2-cianofenilo	H
1.056	4-cloro-3-cianofenilo	H
1.057	4-cloro-2-metoxifenilo	H
1.058	4-cloro-3-metoxifenilo	H
1.059	4-fluoro-2-clorofenilo	H
1.060	4-fluoro-3-clorofenilo	H
1.061	4-fluoro-2-metilfenilo	H
1.062	4-fluoro-3-metilfenilo	H
1.063	4-fluoro-2-trifluorometilfenilo	H
1.064	4-fluoro-3-trifluorometilfenilo	H
1.065	2-fluoro-4-trifluorometilfenilo	H
1.066	3-fluoro-4-trifluorometilfenilo	H
1.067	3,4-metilenodioxifenilo	H
1.068	benzo[1,3]diox-5-ilo	H
1.069	2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo	H
1.070	2-piridilo	H
1.071	3-piridilo	H
1.072	4-piridilo	H
1.073	3-cloropiridin-2-ilo	H
1.074	4-cloropiridin-2-ilo	H
1.075	5-cloropiridin-2-ilo	H
1.076	6-cloropiridin-2-ilo	H
1.077	2-cloropiridin-3-ilo	H
1.078	4-cloropiridin-3-ilo	H
1.079	2-cloropiridin-4-ilo	H
1.080	3-cloropiridin-4-ilo	H
1.081	2-cloropiridin-5-ilo	H
1.082	3-cloropiridin-5-ilo	H
1.083	3-metilpiridin-2-ilo	H
1.084	4-metilpiridin-2-ilo	H
1.085	5-metilpiridin-2-ilo	H
1.086	6-metilpiridin-2-ilo	H
1.087	2-metilpiridin-3-ilo	H
1.088	4-metilpiridin-3-ilo	H
1.089	2-metilpiridin-4-ilo	H
1.090	3-metilpiridin-4-ilo	H
1.091	2-metilpiridin-5-ilo	H
1.092	3-metilpiridinil-5-ilo	H
1.093	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	H
1.094	3-trifluorometilpiridin-5-ilo	H

Número de compuesto	R ²	R ³
1.095	2,6-dicloropiridin-3-ilo	H
1.096	2-cloro-4-metilpiridin-5-ilo	H
1.097	6-cloro-2-metilpiridin-3-ilo	H
1.098	5-clorotiofen-2-ilo	H
1.099	2-clorotiofen-3-ilo	H
1.100	1-metilpirazol-4-ilo	H
1.101	4-cloropirazol-1-ilo	H
1.102	H	fenilo
1.103	H	2-fluorofenilo
1.104	H	3-fluorofenilo
1.105	H	4-fluorofenilo
1.106	H	2-clorofenilo
1.107	H	3-clorofenilo
1.108	H	4-clorofenilo
1.109	H	2-bromofenilo
1.110	H	3-bromofenilo
1.111	H	4-bromofenilo
1.112	H	2-metilfenilo
1.113	H	3-metilfenilo
1.114	H	4-metilfenilo
1.115	H	2-cianofenilo
1.116	H	3-cianofenilo
1.117	H	4-cianofenilo
1.118	H	2-metoxifenilo
1.119	H	3-metoxifenilo
1.120	H	4-metoxifenilo
1.121	H	2-trifluorometilfenilo
1.122	H	3-trifluorometilfenilo
1.123	H	4-trifluorometilfenilo
1.124	H	4-trifluorometoxifenilo
1.125	H	4-difluorometoxifenilo
1.126	H	4-metiltiofenilo
1.127	H	4-metilsulfinilfenilo
1.128	H	4-metilsulfonilfenilo
1.129	H	4-trifluorometiltiofenilo
1.130	H	4-trifluorometilsulfinilfenilo
1.131	H	4-trifluorometilsulfonilfenilo
1.132	H	2,3-difluorofenilo
1.133	H	2,4-difluorofenilo
1.134	H	2,5-difluorofenilo
1.135	H	2,6-difluorofenilo
1.136	H	3,4-difluorofenilo
1.137	H	3,5-difluorofenilo
1.138	H	2,3-diclorofenilo
1.139	H	2,4-diclorofenilo
1.140	H	2,5-diclorofenilo
1.141	H	2,6-diclorofenilo
1.142	H	3,4-diclorofenilo
1.143	H	3,5-diclorofenilo
1.144	H	2,3,4-triclorofenilo
1.145	H	2,3,5-triclorofenilo
1.146	H	2,3,6-triclorofenilo
1.147	H	2,4,5-triclorofenilo
1.148	H	2,4,6-triclorofenilo
1.149	H	3,4,5-triclorofenilo
1.150	H	4-cloro-2-fluorofenilo
1.151	H	4-cloro-3-fluorofenilo
1.152	H	4-cloro-2-metilfenilo
1.153	H	4-cloro-3-metilfenilo
1.154	H	4-cloro-2-trifluorometilfenilo
1.155	H	4-cloro-3-trifluorometilfenilo

Número de compuesto	R ²	R ³
1.156	H	4-cloro-2-cianofenilo
1.157	H	4-cloro-3-cianofenilo
1.158	H	4-cloro-2-metoxifenilo
1.159	H	4-cloro-3-metoxifenilo
1.160	H	4-fluoro-2-clorofenilo
1.161	H	4-fluoro-3-clorofenilo
1.162	H	4-fluoro-2-metilfenilo
1.163	H	4-fluoro-3-metilfenilo
1.164	H	4-fluoro-2-trifluorometilfenilo
1.165	H	4-fluoro-3-trifluorometilfenilo
1.166	H	2-fluoro-4-trifluorometilfenilo
1.167	H	3-fluoro-4-trifluorometilfenilo
1.168	H	3,4-metilenodioxifenilo
1.169	H	benzo[1,3]diox-5-ilo
1.170	H	2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo
1.171	H	2-piridilo
1.172	H	3-piridilo
1.173	H	4-piridilo
1.174	H	3-cloropiridin-2-ilo
1.175	H	4-cloropiridin-2-ilo
1.176	H	5-cloropiridin-2-ilo
1.177	H	6-cloropiridin-2-ilo
1.178	H	2-cloropiridin-3-ilo
1.179	H	4-cloropiridin-3-ilo
1.180	H	2-cloropiridin-4-ilo
1.181	H	3-cloropiridin-4-ilo
1.182	H	2-cloropiridin-5-ilo
1.183	H	3-cloropiridin-5-ilo
1.184	H	3-metilpiridin-2-ilo
1.185	H	4-metilpiridin-2-ilo
1.186	H	5-metilpiridin-2-ilo
1.187	H	6-metilpiridin-2-ilo
1.188	H	2-metilpiridin-3-ilo
1.189	H	4-metilpiridin-3-ilo
1.190	H	2-metilpiridin-4-ilo
1.191	H	3-metilpiridin-4-ilo
1.192	H	2-metilpiridin-5-ilo
1.193	H	3-metilpiridinil-5-ilo
1.194	H	2-trifluorometilpiridin-5-ilo
1.195	H	3-trifluorometilpiridin-5-ilo
1.196	H	2,6-dicloropiridin-3-ilo
1.197	H	2-cloro-4-metilpiridin-5-ilo
1.198	H	6-cloro-2-metilpiridin-3-ilo
1.199	H	5-clorotiofen-2-ilo
1.200	H	2-clorotiofen-3-ilo
1.201	H	1-metilpirazol-4-ilo
1.202	H	4-cloropirazol-1-ilo

Tabla 2:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂, R¹ es etilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

5

Tabla 3:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

10

Tabla 4:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 5:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 6:

5 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 7:

10 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ es etilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 8:

15 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 9:

20 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 10:

25 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 11:

30 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH=CH, R¹ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 12:

35 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH=CH, R¹ es etilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 13:

40 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH=CH, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 14:

45 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH=CH, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 15:

50 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH=CH, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 16:

55 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 17:

60 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ es etilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 18:

65 Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 19:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 20:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 21:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH=CH, R¹ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 22:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH=CH, R¹ es etilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

5

Tabla 23:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH=CH, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

10

Tabla 24:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH=CH, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 25:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH=CH, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 26:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 27:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ es etilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

25

Tabla 28:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 29:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 30:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es CH₂-CH₂, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 31:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ es metilo, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, R⁶ es metilo, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 32:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ es etilo, R⁴ y R⁵ son hidrógeno, R⁶ es metilo, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

45

Tabla 33:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ y R⁴ son metilo, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

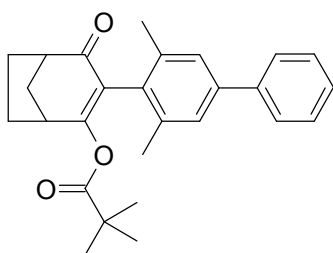
Tabla 34:

Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ es etilo, R⁴ es metilo, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Tabla 35:

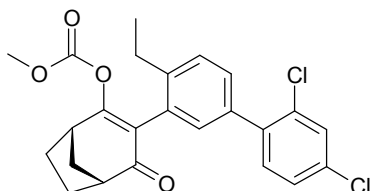
Esta tabla cubre 202 compuestos de fórmula I, donde X es CH₂-CH₂, Y es C(CH₃)₂, R¹ y R⁴ son etilo, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo, G es hidrógeno y R² y R³ son como se definen en la tabla 1.

Ejemplo 23: Preparación de 2,2-dimetilpropionato de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)-4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-en-2-ilo



Se añade cloruro de pivaloilo (248 μ l, 2 mmol) a una solución de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)-bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (148 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (280 μ l, 2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 2,2-dimetilpropionato de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)-4-oxo-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ilo.

Ejemplo 24: Preparación de éster metílico de éster 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)-4-oxo-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ílico del ácido carbónico

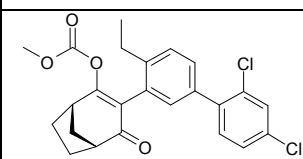
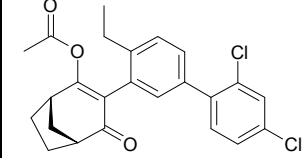
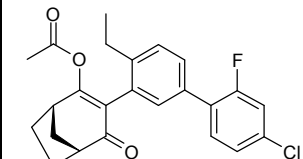
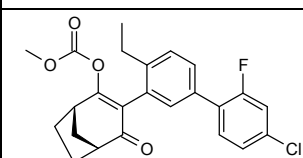
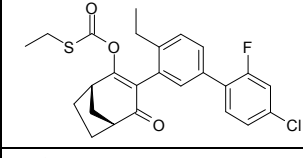
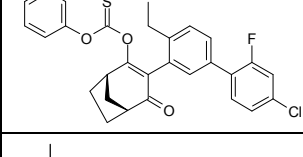
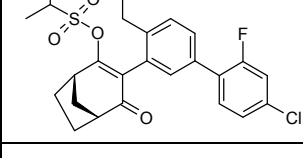
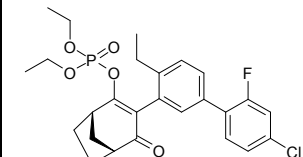


A una solución de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)-bicyclo[3.2.1]octano-2,4-diona (0,133 g, 0,34 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añade trietilamina (0,24 ml, 1,72 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta solución se le añade gota a gota cloroformiato de metilo (0,132 ml, 1,72 mmol), después la mezcla se deja reposar durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío para producir un sólido crudo que se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (100% a 70% de relación de eluyente de hexano/acetato de etilo) para producir éster metílico de éster 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)-4-oxo-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ílico del ácido carbónico.

Los compuestos adicionales de la tabla T2 a continuación se prepararon por métodos similares usando materiales de partida apropiados.

Tabla T2

Número de compuesto	Estructura	RMN de ^1H (CDCl_3 salvo que se indique) u otros datos físicos
P1		δ 7,58 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,31 (m, 1H); 7,24 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,31-2,10 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H)
P2		δ 7,54 (d, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,31 (m, 1H); 7,22 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,31-2,10 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,23 (s, 9H)
P3		δ 7,52-7,50 (m, 2H), 7,4-7,37 (m, 3H), 7,34-7,3 (m, 1H), 7,0-6,92 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,6-2,0 (m, 6H), 1,9 (s, 3H), 1,9-1,7 (m, 2H), 1,2-1,0 (m, 3H).

Número de compuesto	Estructura	RMN de ¹ H (CDCl ₃ salvo que se indique) u otros datos físicos
P4		δ 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,0 (s, 0,6H, isómero A), 6,94 (s, 0,4H, isómero B), 3,72 (s, 1,8H, isómero A), 3,69 (s, 1,2H, isómero B), 3,15 (m, 2H), 2,57-2,05 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,16 (m, 3H).
P7		δ 7,45 (m, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (s, 0,6H, isómero A), 6,91 (s, 0,4H, isómero B), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,46-2,00 (m, 6H), 1,94 (s, 1,8H, isómero A), 1,93 (s, 1,2H, isómero B), 1,70-1,87 (m, 2H), 1,17 (m, 3H).
P8		δ 7,41-7,39 (m, 1H); 7,34-7,3 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 2H); 7,07 (s, 0,6H, isómero B); 7,02 (s, 0,4H, isómero A); 3,16-3,14 (m, 1H); 3,06-3,04 (m, 1H); 2,53-2,33 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H); 2,14-2,09 (m, 2H); 1,96 (s, 1,8H, isómero B); 1,94 (s, 1,2H, isómero A); 1,82-1,71 (m, 2H); 1,18-1,12 (m, 3H).
P9		δ 7,42-7,40 (m, 1H); 7,37-7,31 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,10 (s, 0,6H, isómero A); 7,03 (s, 0,4H, isómero B); 3,74 (s, 1,8H, isómero A); 3,7 (s, 1,2H, isómero B); 3,18-3,14 (m, 2H); 2,53-2,22 (m, 4H); 2,17-2,12 (m, 2H); 1,85-1,74 (m, 2H); 1,18-1,12 (m, 3H).
P10		δ 7,43-7,41 (m, 1H); 7,37-7,30 (m, 2H); 7,17-7,13 (m, 2H); 7,08 (s, 0,6H, isómero A); 7,0 (s, 0,4H, isómero B); 3,18-3,12 (m, 2H); 2,77-2,68 (m, 2H); 2,53-2,23 (m, 4H); 2,16-2,09 (m, 2H); 1,82-1,72 (m, 2H); 1,18-1,10 (m, 6H).
P11		δ 7,52-7,49 (m, 1H); 7,39-7,23 (m, 6H); 7,18-7,15 (m, 2H); 6,80-6,76 (m, 2H); 3,37-3,34 (m, 1H); 3,21-3,18 (m, 1H); 2,58-2,28 (m, 4H); 2,19-2,15 (m, 2H); 1,88-1,80 (m, 2H); 1,20 (t, 1,2H, isómero B); 1,13 (1,8H, t, isómero A).
P12		δ 7,43-7,41 (m, 1H); 7,36-7,31 (m, 2H); 7,19 (s, 0,6H, isómero A); 7,17-7,14 (m, 2H); 7,05 (s, 0,4H, isómero B); 3,56-3,51 (m, 1H); 3,18-3,15 (m, 1H); 2,92-2,84 (m, 1H); 2,53-2,46 (m, 1H); 2,40-2,18 (m, 5H); 1,81-1,74 (m, 2H); 1,19 (t, 1,2H, isómero B); 1,14 (t, 1,8H, isómero A); 1,09-0,95 (m, 6H).
P13		δ 7,44-7,43 (m, 2H); 7,32-7,24 (m, 1H); 7,23 (s, 0,6H, isómero A); 7,13-7,19 (m, 2H); 7,08 (s, 0,4H, isómero B); 4,05-3,98 (m, 2H); 3,96-3,51 (m, 4H); 3,15-3,13 (m, 1H); 2,57-2,53 (c, 0,8H, isómero B); 2,43-2,14 (m, 5,2H (1,2H isómero A)); 1,84-1,70 (m, 2H); 1,27-1,11 (m, 6H); 1,03 (t, 1,2H, isómero B); 0,94 (t, 1,8H, isómero A).

Ejemplos biológicos

5 Ejemplo A

Se sembraron semillas de una diversidad de especies de ensayo en suelo convencional en macetas. Después de cultivo durante un día (antes de la germinación) o después de 8 días cultivo (después de la germinación) 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 acuosa de pulverización derivada de la formulación del principio activo técnico en solución de acetona/agua (50:50) que contenía Tween 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán, n.º de reg CAS 9005-64-5) al 0,5%. Las plantas de ensayo entonces se cultivaron en un invernadero en condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad) y se regaron dos veces al día. Después

10

ES 2 638 441 T3

de 13 días para antes y después de la germinación, se evaluó el ensayo (100 = daños totales en la planta; 0 = ningún daño en la planta).

Plantas de ensayo:

- 5 *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Avena fatua* (AVEFA), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crusgalli* (ECHCG), *Solanum nigrum* (SOLNI) y *Amaranthus retroflexus* (AMARE)

Datos antes de la germinación:

Número de compuesto	Tasa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T1	250	0	0	90	50	90	40
T4	250	0	0	90	50	100	50
T9	250	-	0	50	0	0	0
T13	250	0	0	0	0	0	0
T14	250	0	0	0	0	0	0
T15	250	-	0	0	0	-	0
T16	250	0	0	0	0	0	0
T17	250	0	0	80	0	50	10
T18	250	-	0	0	0	0	0
T19	250	-	0	0	0	0	0
T20	250	-	0	0	10	40	0
T21	250	-	0	0	0	0	0
T22	250	-	0	10	0	20	0
T23	250	-	0	100	50	90	0
T32	250	-	0	20	30	100	40
T33	250	-	0	90	60	90	20
T34	250	-	0	100	60	70	0
T35	250	-	0	90	20	90	20
T36	250	-	0	100	70	100	50
T37	250	-	0	90	50	90	0
T38	250	-	0	0	0	60	0
T39	250	-	20	100	50	100	30
T40	250	-	0	0	0	0	0
T41	250	-	0	100	60	90	100
T42	250	-	0	0	0	0	0
T43	250	-	0	30	0	90	0
T44	250	-	0	100	50	90	20
T45	250	-	0	0	0	0	0
T46	250	-	0	0	0	0	0
T47	250	-	0	0	0	0	0
T48	250	-	0	0	0	0	0
T49	250	-	0	0	0	30	0
T50	250	-	0	0	0	0	0
T51	250	-	0	0	0	0	0
T52	250	-	0	0	0	0	0
T53	250	-	0	0	0	0	0
T54	250	-	40	100	90	100	90
T55	250	-	0	90	0	70	0
T56	250	-	60	50	10	30	0
T57	250	-	0	90	0	50	0
T58	250	-	30	20	10	40	0
T59	250	-	0	100	70	100	70
T60	250	-	0	100	60	100	30
T61	250	-	0	90	40	80	30
T62	250	-	20	100	80	100	80
T63	250	-	0	100	50	90	30
T69	250	-	0	90	20	100	0
T77	250	-	0	30	0	0	0
T78	250	-	0	90	40	60	30
T79	250	-	0	70	0	0	0
T80	250	-	0	100	30	90	50
T81	250	-	20	70	30	50	40

ES 2 638 441 T3

Número de compuesto	Tasa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
P3	250	-	0	80	60	70	40
P4	250	-	40	100	80	90	50
P5	250	-	0	100	90	100	90
P6	250	-	0	100	90	100	100
P7	250	-	0	100	40	100	90

Datos después de la germinación:

Número de compuesto	Tasa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T1	250	20	50	100	80	100	90
T4	250	0	0	100	90	100	100
T9	250	-	0	80	10	70	40
T13	250	0	0	0	0	10	0
T14	250	0	0	70	0	30	0
T15	250	0	0	0	-	-	-
T16	250	0	0	0	0	0	0
T17	250	0	0	80	10	70	0
T18	250	-	0	0	0	0	0
T19	250	-	20	50	0	40	0
T20	250	-	0	50	20	60	0
T21	250	-	0	20	0	0	0
T22	250	-	0	50	0	20	0
T23	250	-	0	100	60	90	60
T32	250	-	0	90	60	100	0
T33	250	-	0	100	60	100	60
T34	250	-	0	90	70	100	70
T35	250	-	0	100	40	100	50
T36	250	-	0	100	90	100	100
T37	250	-	20	100	90	100	90
T38	250	-	0	40	20	70	0
T39	250	-	0	100	60	100	30
T40	250	-	0	0	0	0	0
T41	250	-	0	100	60	100	100
T42	250	-	0	0	0	0	0
T43	250	-	0	80	50	90	40
T44	250	-	0	100	90	100	90
T45	250	-	0	70	30	60	0
T46	250	-	0	0	0	0	0
T47	250	-	0	0	0	30	0
T48	250	-	0	40	0	40	20
T49	250	-	0	30	0	30	0
T50	250	-	0	0	0	30	0
T51	250	-	0	0	0	0	0
T52	250	-	0	90	40	80	0
T53	250	-	0	80	0	30	0
T54	250	-	0	100	100	100	100
T55	250	-	0	100	50	100	20
T56	250	-	10	100	60	100	70
T57	250	-	0	100	30	100	40
T58	250	-	0	100	60	70	0
T59	250	-	30	100	100	100	90
T60	250	-	0	100	90	100	50
T61	250	-	20	100	100	100	60
T62	250	-	0	100	100	100	90
T63	250	-	0	100	70	100	50
T69	250	-	0	100	70	100	80
T77	250	-	0	90	30	80	0
T78	250	-	0	100	70	100	60
T79	250	-	0	100	40	90	20
T80	250	-	0	100	70	90	70

ES 2 638 441 T3

Número de compuesto	Tasa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T81	250	-	0	90	50	80	70
P3	250	-	0	100	90	100	80
P4	250	-	0	100	100	100	90
P5	250	-	0	100	100	100	90
P6	250	-	0	100	90	100	100
P7	250	-	0	100	90	100	100

Ejemplo B

- 5 Se sembraron semillas de una diversidad de especies de ensayo en suelo convencional en macetas. Después de cultivo durante un día (antes de la germinación) o después de 10 días de cultivo (después de la germinación) en condiciones controladas en un invernadero, las plantas se pulverizaron con una solución acuosa de pulverización derivada de la formulación del principio activo técnico en 0,6 ml de acetona y 45 ml de solución de formulación que contenía Emulsogen EL (número de registro 61791-12-6) al 10,6%, N-metilpirrolidona al 42,2%, éter monometílico de dipropilenglicol (número de registro 34590-94-8) al 42,2% y X-77 (número de registro 11097-66-8) al 0,2%. Las plantas de ensayo después se cultivaron en un invernadero en condiciones óptimas hasta que, 15 días después 10 para después de la germinación y 20 días para antes de la germinación, se evaluó el ensayo (100 = daños totales en la planta; 0 = ningún daño en la planta).

Plantas de ensayo:

- 15 *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Avena fatua* (AVEFA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Setaria faberi* (SETFA), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Echinochloa crusgalli* (ECHCG)

Datos antes de la germinación:

Número de compuesto	Tasa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
T1	250	80	30	100	100	50	100
T2	250	0	20	10	0	0	100
T3	250	50	60	70	100	80	100
T4	250	100	80	100	100	100	100
T5	250	0	10	0	0	10	100
T6	250	60	0	50	80	100	90
T7	250	0	10	0	10	20	0
T8	250	50	30	50	70	70	100
T10	250	50	0	20	80	30	50
T11	250	10	0	10	10	0	10
T12	250	30	40	70	60	100	40
T24	250	40	0	10	20	70	80
T25	250	0	0	20	80	80	50
T26	250	0	0	20	50	0	30
T27	250	60	50	70	100	80	80
T28	250	0	10	20	0	0	0
T29	250	10	0	20	70	0	20
T30	250	0	0	0	0	0	0
T31	250	70	40	30	100	70	80
T32	250	90	10	90	60	100	100
T33	250	60	20	70	70	70	70
T34	250	40	40	40	90	90	90
T35	250	10	30	20	40	70	50
T36	250	70	60	90	90	100	100
T37	250	70	60	40	100	90	100
T39	250	70	40	90	90	90	90
T41	250	90	60	100	100	100	100
T43	250	0	60	0	20	60	40
T44	250	0	10	10	70	80	50
T54	250	70	50	100	90	100	100
T55	250	10	30	60	10	30	50
T59	250	80	70	80	100	90	100
T61	250	100	40	90	100	100	90
T62	250	100	50	100	100	100	100
T63	250	80	20	100	70	90	60
P1	250	30	30	60	70	70	100

ES 2 638 441 T3

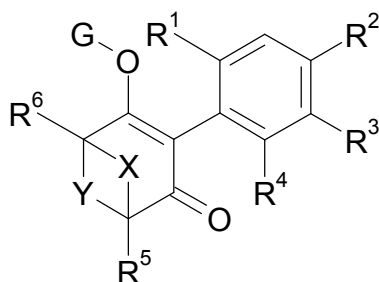
Número de compuesto	Tasa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
P2	250	30	40	30	70	70	50
P3	250	30	10	50	60	70	50
P4	250	90	70	90	100	100	100
P5	250	80	80	100	100	80	100
P6	250	70	50	50	80	70	0
P7	250	70	30	70	80	80	50

Datos después de la germinación:

Número de compuesto	Tasa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
T1	125	50	30	50	90	90	90
T2	125	10	0	0	30	0	60
T3	125	50	30	0	90	80	90
T4	125	80	100	100	100	100	100
T5	125	0	0	0	70	50	80
T6	125	20	10	10	0	10	30
T7	125	0	0	0	0	0	0
T8	125	10	0	0	30	30	0
T10	125	10	10	20	0	0	0
T11	125	20	20	0	10	0	20
T12	125	0	10	0	80	60	70
T24	125	-	-	-	0	0	30
T25	125	20	0	0	30	80	0
T26	125	20	0	10	60	10	60
T27	125	30	70	30	90	70	80
T28	125	20	10	0	10	0	0
T29	125	30	0	0	60	10	50
T30	125	10	10	10	0	0	0
T31	125	30	0	20	80	70	70
T32	125	30	10	0	30	70	100
T33	125	60	70	20	100	60	100
T34	125	0	10	0	40	40	80
T35	125	0	10	20	70	70	80
T36	125	80	100	30	100	100	100
T37	125	70	90	30	100	100	100
T39	125	0	20	10	70	80	80
T41	125	80	100	70	100	100	100
T43	125	0	0	30	60	50	70
T44	125	60	90	30	100	100	100
T54	125	90	70	60	100	100	100
T55	125	60	70	80	100	100	100
T59	125	90	30	80	100	100	100
T61	125	60	30	30	90	100	80
T62	125	60	60	50	100	100	100
T63	125	0	20	10	50	60	50
P1	125	20	0	20	70	60	60
P2	125	30	0	10	40	40	60
P3	125	90	80	80	80	90	80
P4	125	100	80	90	100	100	100
P5	125	80	90	80	100	100	100
P6	125	30	80	60	100	100	100
P7	125	60	80	70	100	90	100

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



(I),

donde

R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, halometilo, haloetilo, halógeno, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, halometoxi o haloetoxi,

R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, haloalquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, alquenoC₃₋₆, haloalquenoC₃₋₆, alquinoC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alquiltioC₁₋₆, alquilsulfinoC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, haloalquilsulfoniloC₁₋₆, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, fenilo o heteroarilo, donde dicho fenilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, donde dichos sustituyentes se seleccionan de alquiloC₁₋₄, alquenoC₂₋₄, alquinoC₂₋₄, haloalquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalquenoC₅₋₇, alcoxiC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₄, alquiltioC₁₋₄, haloalquiltioC₁₋₄, alquilsulfinoC₁₋₄, haloalquilsulfinoC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, haloalquilsulfoniloC₁₋₄, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, hidroxialquiloC₁₋₄, formilo, carboxi, alquilcarboniloC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, amidocarbonilo, alquilaminocarboniloC₁₋₄, dialquilaminocarboniloC₁₋₄, amino, alquilcarbonilaminoC₁₋₄, alcoxycarbonilaminoC₁₋₄, alquilaminocarbonilaminoC₁₋₄, dialquilaminocarbonilaminoC₁₋₄, alquilsulfonilaminoC₁₋₄, haloalquilsulfonilaminoC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄ y haloalquilsulfoniloC₁₋₄, y donde al menos uno de R² y R³ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, halometilo, haloetilo, halógeno, vinilo, etinilo, metoxi, etoxi, halometoxi o haloetoxi,

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalquenoC₂₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenoC₃₋₆, haloalquenoC₃₋₆, alquinoC₃₋₆, alcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄alcoxiC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiltioC₁₋₆, alquiltioC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquilsulfinoC₁₋₄, alquilsulfinoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, haloalcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₄, alquenoC₃₋₆alquiloC₁₋₄, haloalquenoC₃₋₆alquiloC₁₋₄, alquinoC₃₋₆alquiloC₁₋₄, cianoalquiloC₁₋₆, cianoalcoxiC₁₋₆, cianoalcoxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxycarboniloC₁₋₆, alquilaminocarboniloC₁₋₆, dialquilcarboniloC₁₋₆, tri(alquiloC₁₋₄)sililo o tri(alquiloC₁₋₄)sililo,

X es alquenoC₁₋₃,

Y es alquenoC₁₋₃ o alquenoC₂₋₃

y

G es hidrógeno, un metal alcalino, metal alcalinotérreo, sulfonio, amonio, alquiloC₁₋₆, alquenoC₃₋₆, alquinoC₃₋₆ o un grupo protector seleccionado de haloalquiloC₂₋₈, fenilalquiloC₁₋₈ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₃, haloalquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₁₋₃, alquiltioC₁₋₃, alquilsulfinoC₁₋₃, alquilsulfoniloC₁₋₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁₋₈ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₃, haloalquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₁₋₃, alquiltioC₁₋₃, alquilsulfinoC₁₋₃, alquilsulfoniloC₁₋₃, halógeno, ciano o con nitro), alquenoC₃₋₈, haloalquenoC₃₋₈, alquinoC₃₋₈, C(X^a)-R^a, C(X^b)-X^c-R^b, C(X^d)-N(R^c)-R^d, -SO₂-R^e, -P(X^e)(R^f)-R^g o CH₂-X^f-R^h donde X^a, X^b, X^c, X^d, X^e y X^f son independientemente entre ellos oxígeno o azufre;

R^a es H, alquiloC₁₋₁₈, alquenoC₂₋₁₈, alquinoC₂₋₁₈, haloalquiloC₁₋₁₀, cianoalquiloC₁₋₁₀, nitroalquiloC₁₋₁₀, aminoalquiloC₁₋₁₀, alquilaminoC₁₋₅alquiloC₁₋₅, dialquilaminoC₂₋₈alquiloC₁₋₅, cicloalquilC₃₋₇alquiloC₁₋₅, alcoxiC₁₋₅alquiloC₁₋₅, alquenoC₃₋₅alquiloC₁₋₅, alquinoC₃₋₅alquiloC₁₋₅, alquiltioC₁₋₅alquiloC₁₋₅, alquilsulfinoC₁₋₅alquiloC₁₋₅, alquilsulfoniloC₁₋₅alquiloC₁₋₅, alquildenoaminoxiC₂₋₈alquiloC₁₋₅, alquilcarbonilC₁₋₅alquiloC₁₋₅, alcoxycarbonilC₁₋₅alquiloC₁₋₅, aminocarbonilalquiloC₁₋₅, alquilC₁₋₅aminocarbonilalquiloC₁₋₅, dialquilaminocarbonilC₂₋₈alquiloC₁₋₅, alquilC₁₋₅carbonilaminoalquiloC₁₋₅, *N*-alquilC₁₋₅carbonil-*N*-alquilC₁₋₅aminoalquiloC₁₋₅, trialquilsililC₃₋₆alquiloC₁₋₅, fenilalquiloC₁₋₅ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₃, haloalquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₁₋₃, alquiltioC₁₋₃, alquilsulfinoC₁₋₃, alquilsulfoniloC₁₋₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁₋₅ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁₋₃, haloalquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₁₋₃, alquiltioC₁₋₃, alquilsulfinoC₁₋₃, alquilsulfoniloC₁₋₃, halógeno, ciano o con nitro), haloalquenoC₂₋₅, cicloalquiloC₃₋₈, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁₋₃, haloalquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₁₋₃, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁₋₃, haloalquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, haloalcoxiC₁₋₃, halógeno, ciano o nitro,

haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro, heteroarilamino o heteroarilamino sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro, diheteroarilamino o diheteroarilamino sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, fenilamino o fenilamino sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, amino, hidroxilo, difenilamino o difenilamino sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, amino, hidroxilo, difenilamino o difenilamino sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, o cicloalquilaminoC₃-C₇, dicitralquilaminoC₃-C₇ o cicloalcoxiC₃-C₇, haloalcoxiC₁-C₁₀, alquilaminoC₁-C₅ o dialquilaminoC₂-C₈, benciloxi o fenoxi, donde los grupos bencilo y fenilo pueden a su vez estar sustituidos con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o nitro, y

R^h es alquilo, alquenoC₃-C₁₀, alquinoC₃-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, cianoalquiloC₁-C₁₀, nitroalquiloC₁-C₁₀, aminoalquiloC₂-C₁₀, alquilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, dialquilaminoC₂-C₈alquiloC₁-C₅, cicloalquilC₃-C₇alquiloC₁-C₅, alcoxiC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquenoC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquinoC₃-C₅alquiloC₁-C₅, alquiltioC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfinilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquilsulfonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alquildenoaminoxilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilcarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, alcoxycarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, aminocarbonilalquiloC₁-C₅, alquilaminocarbonilC₁-C₅alquiloC₁-C₅, dialquilaminocarbonilC₂-C₈alquiloC₁-C₅, alquilcarbonilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, N-alquilcarbonilC₁-C₅-N-alquilaminoC₁-C₅alquiloC₁-C₅, trialquilsililC₃-C₆alquiloC₁-C₅, fenilalquiloC₁-C₅ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfiniloC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC₁-C₅ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfiniloC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), fenoxialquiloC₁-C₅ (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfiniloC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), heteroariloxialquiloC₁-C₅ (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, alquiltioC₁-C₃, alquilsulfiniloC₁-C₃, alquilsulfoniloC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro), haloalquenoC₃-C₅, cicloalquiloC₃-C₈, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno o con nitro, o heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃, halógeno, ciano o con nitro.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es metilo, etilo, halógeno, halometilo, vinilo, etinilo o halometoxi.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² y R³ son independientemente hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, vinilo o etinilo.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁵ es hidrógeno, alquiloC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄ o alcoxiC₁-C₄alquiloC₁-C₄.

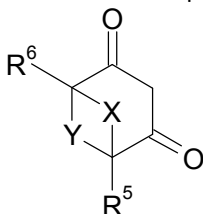
6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R⁵ es hidrógeno o metilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es alquilenoc₁-c₂.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y es alquilenoc₁-c₂ o alquenoC₂.

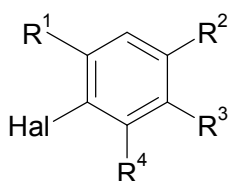
9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es metilo o etilo, R² es hidrógeno, R³ es fenilo o fenilo sustituido con alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalquiloC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fluoro, cloro, bromo o ciano, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, X es metileno, Y es etileno y G es hidrógeno.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde G es hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (J)



(J),

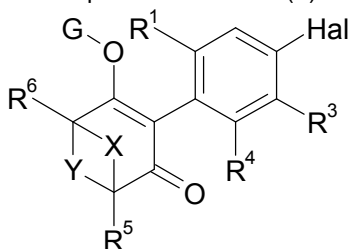
donde X, Y, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (M)



(M),

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1 y Hal representa cloro, bromo o yodo en presencia de un catalizador, un ligando, una base y un disolvente.

- 5 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (T)

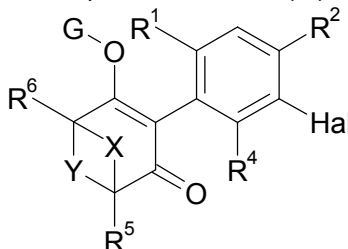


(T)

donde Hal representa cloro, bromo o yodo y X, Y, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y G son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula $R^2-B(OH)_2$, o un éster o sal del mismo, donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en presencia de un catalizador, un ligando, una base y un disolvente.

10

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (T_1)

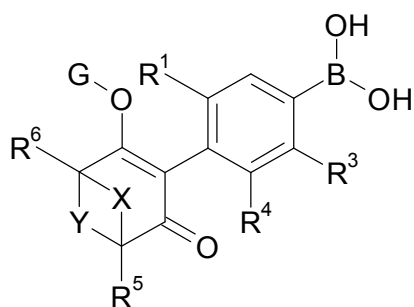


(T_1)

- 15 donde Hal representa cloro, bromo o yodo y X, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y G son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula $R^3-B(OH)_2$, o un éster o sal del mismo, donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en presencia de un catalizador, un ligando, una base y un disolvente.

20

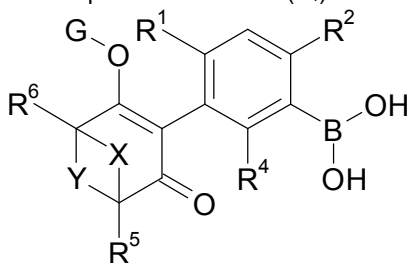
13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Y)



(Y),

donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X, Y y G son como se definen en la reivindicación 1, o un éster o sal del mismo, con un compuesto de fórmula R²-Hal, donde R² es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de un catalizador, un ligando, una base y un disolvente.

- 5 14. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Y₁)



(Y₁),

- 10 donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y X, Y y G son como se definen en la reivindicación 1, o un éster o sal del mismo, con un haluro de arilo o heteroarilo de fórmula R³-Hal, donde R³ es como se define en la reivindicación 1 y Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de un catalizador, un ligando, una base y un disolvente.

- 15 15. Un método de control de gramas y malas hierbas en cultivos de plantas útiles, que comprende aplicar una cantidad herbicidamente eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o de una composición que comprende dicho compuesto, a las plantas o al lugar de las mismas.

16. Una composición herbicida que, además de comprender adyuvantes de formulación, comprende una cantidad herbicidamente eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.