

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 930**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 241/42</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/42</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/60</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/90</b>	(2006.01)
<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2016 PCT/EP2016/059379**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2016 E 16720095 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3288924**

54 Título: **Compuestos Herbicidas**

30 Prioridad:

**30.04.2015 GB 201507467**  
**16.11.2015 GB 201520137**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2019**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**  
**Rosentalstrasse 67**  
**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 732 930 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

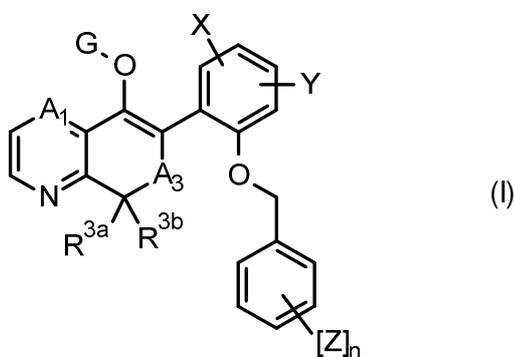
## Compuestos Herbicidas

La presente invención se refiere a fenil dionas benciloxi-sustituída herbicidas y derivados de fenil-dioxo-tiazinona benciloxi-sustituída de fórmula (I), así como a los procesos y compuestos intermediarios utilizados para la preparación de tales derivados. La invención se extiende además a composiciones herbicidas que comprenden tales derivados, así como al uso de tales compuestos y composiciones en el control del crecimiento de plantas no deseables: en particular, el uso en el control de las malezas, tales como las malezas dicotiledóneas de hoja ancha, en cultivos de plantas útiles.

Además, los derivados diaza-naftaleno herbicidas se conocen de WO2010/130970. A su vez WO2012/062531 divulga derivados 5H-quinoxalina-6-ona, que muestran actividad herbicida.

La presente invención se basa en el hallazgo de que las fenil dionas benciloxi-sustituídas y los derivados de fenil-dioxo-tiazinona benciloxi-sustituída de fórmula (I) muestran sorprendentemente buena actividad herbicida.

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



o una sal o N-óxido del mismo;

donde  $A_1$  es  $CR^1$  o N;

$R^1$  es hidrógeno, alquilo $C_{1-4}$ , haloalquilo $C_{1-4}$ , alcoxi $C_{1-4}$ , alquil $C_{1-4}$ tio, halógeno, ciano, o hidroxilo;

$A_3$  es C(O) o S(O) $_2$ ;

G es hidrógeno, o C(O) $R^6$ ;

X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $C_{1-3}$ , alcoxi $C_{1-3}$ , haloalquilo $C_{1-3}$ , haloalcoxi $C_{1-3}$ , o halógeno;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada Z es independientemente alquilo $C_{1-3}$ , alcoxi $C_{1-3}$ , haloalquilo $C_{1-3}$ , haloalcoxi $C_{1-3}$ , o halógeno;

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo $C_{1-8}$ , alcoxi $C_{1-8}$ -alquilo $C_{1-4}$ -, haloalquilo $C_{1-8}$ , alqueno $C_{2-8}$ , haloalqueno $C_{2-8}$ , alquino $C_{2-8}$ , haloalquino $C_{2-8}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , cicloalquil $C_{3-10}$ -alquilo $C_{1-4}$ -, heterociclilo, heterociclil-alquilo $C_{1-4}$ -, o alcoxi $C_{1-8}$ carbonilo-; o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3- a 10-miembros o un anillo heterocíclico de 4- a 10-miembros;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ , alquilo $C_{1-6}$ -S-, -NR $^7$ R $^8$  y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R $^9$ ;

R $^7$  y R $^8$  se seleccionan independiente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$  y alcoxi $C_{1-6}$ , o R $^7$  y R $^8$  juntos pueden ser un anillo morfolinilo; y,

R $^9$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo $C_{1-3}$ , haloalqui $C_{1-3}$ , alcoxi $C_{1-3}$  y haloalcoxi $C_{1-3}$ ; y

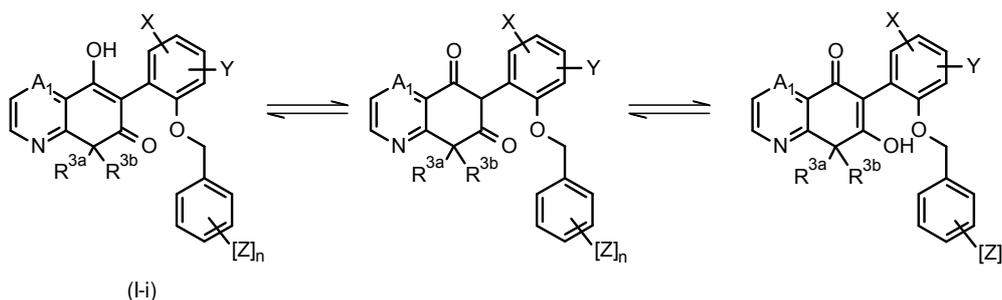
con la condición de que cuando  $A_1$  es  $CR^1$ ,  $A_3$  es C(O).

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos y pueden presentarse como un enantiómero simple, pares de enantiómeros en cualquier proporción o, donde más de un centro asimétrico presente, contiene diastereoisómeros en todas las proporciones posibles. Normalmente, uno de los enantiómeros presenta una mejor actividad biológica en comparación con las otras posibilidades.

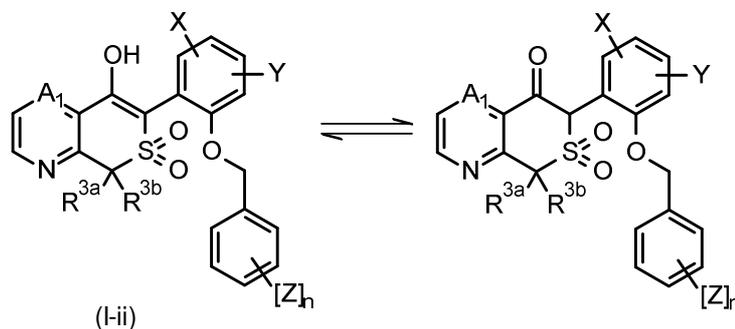
- 5 De manera similar, donde hay alquenos di-sustituidos, estos pueden presentarse en (*E*)- o (*Z*)- o como mezclas de ambos en cualquier proporción.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden contener ejes de quiralidad y pueden presentarse como atropoisómeros simples, o pares de atropoisómeros en cualquier proporción.

- 10 Además, compuestos de fórmula (I) pueden estar en equilibrio con formas tautoméricas alternativas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-i), es decir, un compuesto de fórmula (I) donde A<sub>3</sub> es C(O) y G es hidrógeno, pueden representarse en al menos tres formas tautoméricas:



De manera similar, un compuesto de fórmula (I-ii), es decir, un compuesto de fórmula (I) donde A<sub>3</sub> es S(O)<sub>2</sub> y G es hidrógeno, pueden representarse en dos formas tautoméricas:



- 15 Debería apreciarse que todas las formas tautoméricas (un único tautómero o sus mezclas), mezclas racémicas e isómeros únicos quedan incluidos dentro del alcance de la presente invención.

- 20 Cada grupo funcional alquilo tanto tantop solo o como parte de un grupo más grande (por ejemplo, alcoxi, alquiltio, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, o dialquilaminocarbonilo, *et al.*) may be de cadena simple o ramificada. Comúnmente, los grupos alquilo son grupos alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (con excepción de cuando ya se haya definido de manera más específica), pero son preferentemente grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y, más preferentemente, son grupos alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> (por ejemplo, metilo). Más específicamente, el grupo alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, o *n*-hexilo.

- 25 Los alqueno y alquinilo restantes pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas, y los restantes alqueno, cuando proceda, pueden tener la configuración (*E*) o (*Z*). Comúnmente, los grupos funcionales alqueno o alquinilo son alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, pero son preferentemente alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, más específicamente vinilo, alilo, etinilo, propargilo o prop-1-inilo. Los restantes alqueno y alquinilo pueden contener uno o más enlaces dobles y/o triples en cualquier combinación; pero preferentemente contienen solamente un enlace doble (para el alqueno) o solamente un enlace triple (para el alquinilo).
- 30

Los grupos cicloalquilo generalmente se refieren a un cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> restante. Preferentemente, el término cicloalquilo se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 35 En el contexto la presente memoria descriptiva el término "arilo" significa preferentemente fenilo. El término "heteroarilo" como se usa en la presente significa un sistema de anillo aromático que contiene al menos un anillo heteroátomo y consiste en un anillo simple. Preferentemente, anillos simples contendrán 1, 2 o 3 anillo heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Típicamente, "heteroarilo" es furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, o 1,3,5-triazinilo.

- 5 Los grupos heterociclilo y anillo heterocíclico (tanto solos o como parte de un grupo más grande, como por ejemplo heterociclil-alquilo-) son sistemas de anillo que contienen al menos un heteroátomo y puede ser en forma monocíclica. Preferentemente, grupos heterociclilo contendrán hasta dos heteroátomos que se elegirán preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen oxetanilo, tietanilo, azetidino y 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo. Los grupos heterociclilo que contienen un solo átomo de oxígeno como heteroátomo son los más preferidos. Los grupos heterociclilo son preferentemente anillos de 4- a 10-miembros, más preferentemente de 3- a 8-miembros, y aún más preferentemente de 3- a 6-miembros.

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

- 15 Los grupos haloalquilo tienen una longitud de cadena comprendida entre 1 y 8 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, más preferentemente entre 1 y 4 de carbono y aún más preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono. Tales grupos haloalquilo son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo, heptafluoro-*n*-propilo y perfluoro-*n*-hexilo.

- 20 Los grupos alcoxi tienen preferentemente una longitud de cadena comprendida entre 1 y 8 átomos de carbono, más preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono o 1 y 4 átomos de carbono y aún más preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi o *terc*-butoxi o a pentiloxi o hexiloxi isómero, preferentemente metoxi y etoxi. También se apreciará que dos sustituyentes alcoxi pueden presentarse en el mismo átomo de carbono.

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

AlquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S-(alquiltio) es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutil-tio, *sec*-butiltio o *terc*-butiltio, preferentemente metiltio o etiltio.

- 30 AlquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)-(alquilsulfino) es, por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, isopropilsulfino, *n*-butilsulfino, isobutil-sulfino, *sec*-butilsulfino o *terc*-butilsulfino, preferentemente metilsulfino o etilsulfino.

AlquilC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(alquilsulfonilo) es, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo o *terc*-butilsulfonilo, preferentemente metil-sulfonilo o etilsulfonilo.

- 35 La presente invención también incluye sales agrónomicamente aceptables que los compuestos de fórmula (I) pueden formar con aminas (por ejemplo, amoníaco, dimetilamina y trietilamina), metal y bases de metales alcalinotérreos o bases alcalinas de amonio cuaternario. Entre los hidróxidos, óxidos, alcóxidos, hidrogenocarbonatos y carbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos empleados como formadores de sales, cabe destacar los hidróxidos, alcóxidos, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente los de sodio, magnesio y calcio. La sal de trimetilsulfonio correspondiente también se puede usar. Los compuestos de fórmula (I) de conformidad con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sal.

- 40 Los valores preferidos de A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, G, X, Y, Z y n son como se establece a continuación, y un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la invención puede comprender cualquier combinación de dichos valores. El entendido en la técnica comprenderá que los valores para cualquier combinación especificada de realizaciones puede combinarse con los valores para cualquier otro grupo de realizaciones donde dichas combinaciones no son excluyentes mutuamente.

Como se definió anteriormente, A<sub>1</sub> es N o CR<sup>1</sup>. En un grupo de realizaciones, A<sub>1</sub> es N. En un grupo adicional de realizaciones, A<sub>1</sub> es CR<sup>1</sup>.

Donde A<sub>1</sub> es CR<sup>1</sup>, se prefiere cuando R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>tio, halógeno, ciano, e hidroxilo.

- 50 Más preferentemente, R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano, o hidroxilo. Aún más preferentemente R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o halógeno. Incluso más preferentemente R<sup>1</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, o metoxi.

En un grupo de realizaciones R<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo, o metoxi. En un grupo adicional de realizaciones R<sup>1</sup> es hidrógeno, o metoxi.

5  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo $C_1-C_8$ , alcoxi $C_1-C_8$ -alquilo $C_1-C_4$ -, haloalquilo $C_1-C_8$ , alqueno $C_2-C_8$ , haloalqueno $C_2-C_8$ , alquino $C_2-C_8$ , haloalquino $C_2-C_8$ , cicloalquilo $C_3-C_{10}$ , cicloalquilo $C_3-C_{10}$ -alquilo $C_1-C_4$ -, heterociclilo, heterociclilo-alquilo $C_1-C_4$ -, o alcoxi $C_1-C_8$ carbonilo-; o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3- a 10-miembros o un anillo heterocíclico de 4- a 10-miembros.

Preferentemente  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son hidrógeno, halógeno, alquilo $C_1-C_8$ , haloalquilo $C_1-C_8$  o alquino $C_2-C_8$ . Los ejemplos de grupos preferidos para  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  incluyen fluoro, metilo, etilo, difluoroetilo y propargilo, más preferentemente  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son ambos metilo. En una realización adicional en donde  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, el anillo carbocíclico es preferentemente ciclopropilo.

10 Como se estableció en la presente,  $A_3$  es tanto C(O) o S(O) $_2$ . En un grupo de realizaciones preferidas  $A_3$  es C(O). En otro grupo de realizaciones preferidas  $A_3$  es S(O) $_2$ .

15 Como se describe en la presente, G puede ser hidrógeno o -C(O)- $R^6$ , y  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_1-C_6$ , alqueno $C_2-C_6$ , alquino $C_2-C_6$ , alquilo $C_1-C_6-S$ -, alcoxi $C_1-C_6$ , -NR $^7$ R $^8$  y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más  $R^9$ . Como se define en la presente,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente alquilo $C_1-C_6$  o alcoxi $C_1-C_6$ ; o estos pueden formar juntos un anillo morfolinilo. Preferentemente  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi.  $R^9$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo $C_1-C_3$ , haloalquilo $C_1-C_3$ , alcoxi $C_1-C_3$  y haloalcoxi $C_1-C_3$ .

Preferentemente  $R^6$  es alquilo $C_1-C_6$ , alqueno $C_2-C_6$ , alquino $C_2-C_6$ , alcoxi $C_1-C_6$ , alquilo $C_1-C_6-S$ -, -NR $^7$ R $^8$  o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más  $R^9$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  forman juntos un anillo morfolinilo.

20 Más preferentemente  $R^6$  es alquilo $C_1-C_4$ , alqueno $C_2-C_3$ , alquino $C_2-C_3$ , -alcoxi $C_1-C_4$ , o -NR $^7$ R $^8$  donde  $R^7$  y  $R^8$  forman juntos un anillo morfolinilo. Aún más preferentemente  $R^6$  es alquilo $C_1-C_4$ , alqueno $C_2-C_3$ , alquino $C_2-C_3$  o -alcoxi $C_1-C_3$ . Incluso más preferentemente  $R^6$  es isopropilo, *terc*-butilo, metilo, etilo, propargilo o metoxi.

25 En un grupo de realizaciones G es hidrógeno o -C(O)- $R^6$ , donde  $R^6$  es alquilo $C_1-C_4$ , alqueno $C_2-C_3$ , alquino $C_2-C_3$  o -alcoxi $C_1-C_3$ . En un grupo adicional de realizaciones G es hidrógeno o -C(O)- $R^6$ , donde  $R^6$  es isopropilo, *terc*-butilo, metilo, etilo, propargilo o metoxi. Sin embargo, se prefiere particularmente cuando G es hidrógeno.

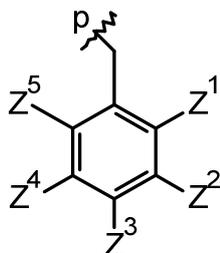
Preferentemente X es alquilo $C_1-C_3$ , alcoxi $C_1-C_3$ , haloalquilo $C_1-C_3$ , haloalcoxi $C_1-C_3$ , o halógeno, más preferentemente haloalquilo $C_1-C_3$  o halógeno. Aún más preferentemente halógeno, en particular fluoro, cloro o bromo. Aún más preferentemente X es fluoro o cloro.

30 En un grupo de realizaciones particularmente preferidas X es *orto* con respecto al grupo funcional bi-cíclico, y es, por ejemplo, haloalquilo $C_1-C_3$  o halógeno.

Preferentemente Y es hidrógeno, alquilo $C_1-C_3$ , alcoxi $C_1-C_3$ , haloalquilo $C_1-C_3$ , haloalcoxi $C_1-C_3$ , o halógeno, más preferentemente alquilo $C_1-C_3$ , haloalquilo $C_1-C_3$ , o halógeno, aún más preferentemente halógeno, en particular fluoro, cloro o bromo. Aún más preferentemente Y es fluoro o cloro.

35 En un grupo de realizaciones particularmente preferidas Y es *orto* con respecto al grupo funcional bi-cíclico, y es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo $C_1-C_3$ , haloalquilo $C_1-C_3$ , o halógeno.

Como se describe en la presente, Z puede ser alquilo $C_1-C_3$ , alcoxi $C_1-C_3$ , haloalquilo $C_1-C_3$ , haloalcoxi $C_1-C_3$ , o halógeno y n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, o 5. De manera acorde, el grupo funcional bencilo de fórmula (I) puede representarse como figura a continuación, en donde p denota el punto de unión al resto de la molécula mediante el enlace éter:



40 Preferentemente cada radical Z se selecciona independientemente de halógeno (en particular cloro), metilo, metoxi, y trifluorometilo y trifluorometoxi. Más preferentemente cada radical Z se selecciona independientemente de halógeno (en particular cloro), metilo, metoxi, y trifluorometoxi. También preferentemente, cada radical Z se selecciona independientemente de halógeno (en particular cloro), metilo, metoxi y trifluorometilo.

Se prefiere cuando  $n$  es 0, 1, o 2, más preferentemente 0 o 1. Donde  $n$  es 1, se prefiere cuando  $Z$  es *para* con respecto al enlace metoxi (es decir,  $Z$  está en la posición  $Z^3$ ). Donde  $n$  es 2, se prefiere cuando un sustituyente es *para* y el otro es *meta* con respecto al enlace metoxi (es decir, un radical  $Z$  está en la posición  $Z^2$  o  $Z^4$ , y el otro radical  $Z$  está en la posición  $Z^3$ ).

5 En un grupo de realizaciones particularmente preferido  $n$  es 0 (es decir, las posiciones  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  y  $Z^5$  todas portan hidrógeno).

En un grupo adicional de realizaciones particularmente preferido  $n$  es 2, y cada  $Z$  es independientemente halógeno, preferentemente cada  $Z$  es cloro.

En aún otro grupo de realizaciones particularmente preferido  $A_1$  es N o  $CR^1$ , donde  $R^1$  es alquilo $C_{1-3}$ ;

10 A es C(O) o S(O) $_2$ ;

G es hidrógeno;

X e Y son cada uno independientemente halógeno o haloalquilo $C_{1-3}$ ;

$n$  es 0; y

15  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno independientemente alquilo $C_{1-3}$ , o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros.

Más preferentemente,  $A_1$  es N o CH;

$A_3$  es C(O) o S(O) $_2$ ;

G es hidrógeno;

X es orto con respecto al grupo funcional bi-cíclico y se selecciona entre flúor, cloro y trifluorometilo;

20 Y es orto con respecto al grupo benciloxi y su cloro; y

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo.

De la forma más preferente,  $A_1$  es N o CH;

$A_3$  es C(O) o S(O) $_2$ ;

G es hidrógeno;

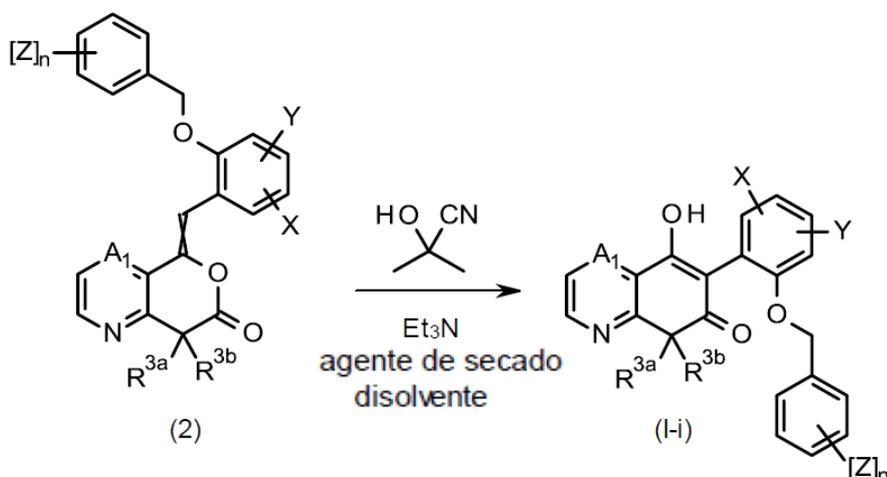
25 X es orto con respecto al grupo funcional bi-cíclico y se selecciona entre fluor, cloro y trifluorometilo; y es orto con respecto al grupo benciloxi y es cloro; y

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno metilo.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de conformidad con los siguientes esquemas, en los que los sustituyentes  $A_1$ ,  $A_3$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , X, Y, Z,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$  y  $n$  tienen (a no ser que se indique lo contrario de forma explícita) las definiciones que se describieron anteriormente.

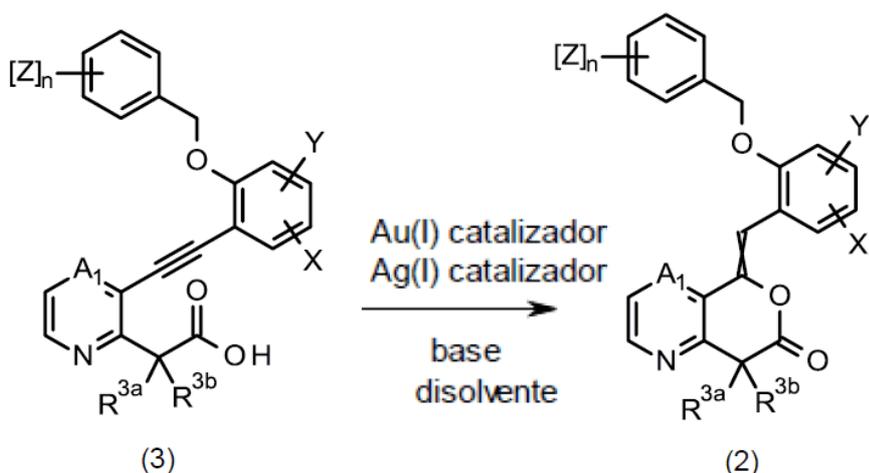
Ciertos compuestos (I-i) de la presente invención se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (2) como se muestra en el Esquema de reacción 1 o a partir de compuestos (I-iii), también de la presente invención, como se muestra en el Esquema de reacción 16. Los compuestos (I-i) son compuestos de fórmula (I) en los que  $A_3$  es C(O) y G es hidrógeno. Los compuestos (I-iii) son compuestos de fórmula (I) en los que  $A_3$  es C(O) y G es C(O) $R^1$ .

35

**Esquema de reacción 1**

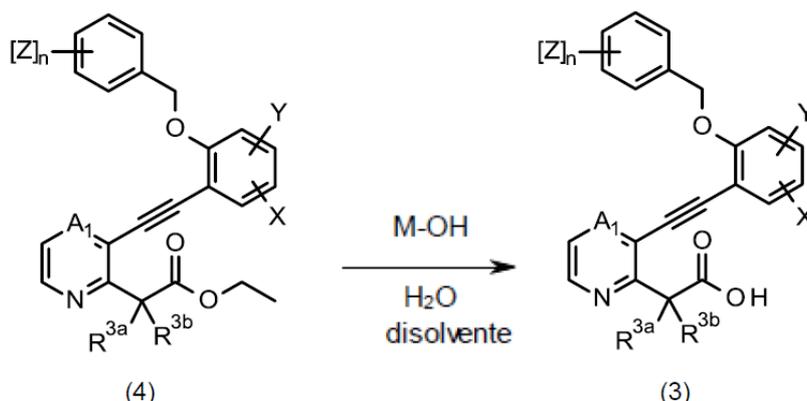
Los compuestos de fórmula (1-i) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (2) con cianohidrina de acetona en presencia de trietilamina, un agente de secado apropiado y un disolvente apropiado a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C. Los ejemplos de agentes de secado apropiados incluyen tamices moleculares y sulfato de magnesio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos (2) se pueden preparar a partir de compuestos (3) como se muestra en el Esquema de reacción 2.

**Esquema de reacción 2**

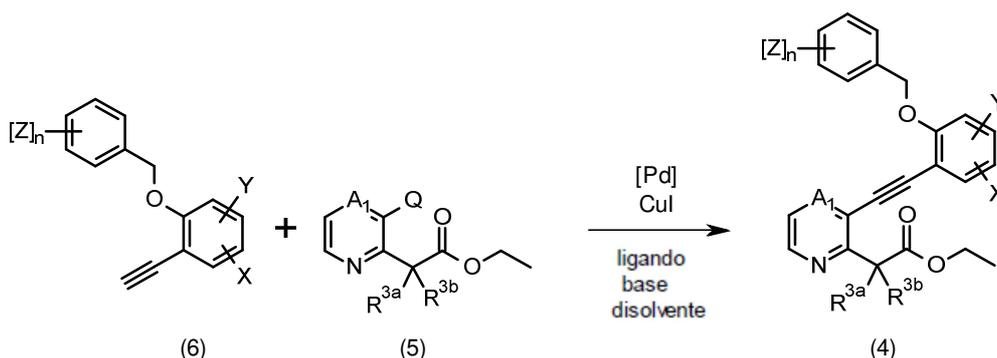
Los compuestos de fórmula (2) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (3) con un complejo Au(I) apropiado, opcionalmente con la inclusión de un complejo Ag(I) y/o una base apropiada, en presencia de un disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C. Los ejemplos de complejo Au(I) apropiados incluyen cloro(trifenilfosfina)oro(I) y cloruro de oro(I). Los ejemplos de complejo Ag(I) apropiados incluyen tetrafluoroborato de plata y nitrato de plata. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen trietilamina y carbonato de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen tetracloruro de carbono, acetonitrilo y diclorometano.

Los compuestos (3) se pueden preparar a partir de compuestos (4) como se muestra en el Esquema de reacción 3.

**Esquema de reacción 3**

Los compuestos de fórmula (3) se pueden preparar mediante hidrólisis de compuestos (4) con un hidróxido de metal alcalino en presencia de agua y un disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C. Los ejemplos de hidróxido de metal alcalinos apropiados son hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados son metanol y etanol.

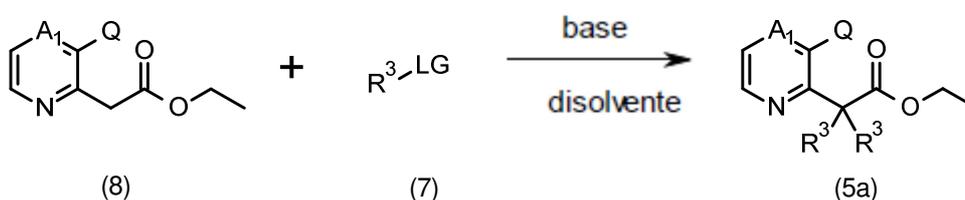
Los compuestos (4) se pueden preparar a partir de compuestos (6) y compuestos (5), donde Q es cloro, bromo o yodo, como se muestra en el Esquema de reacción 4.

**Esquema de reacción 4**

Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar mediante la reacción de compuestos (5) y compuestos (6) en presencia de un complejo paladio apropiado, una base apropiada y un disolvente apropiado, opcionalmente con la inclusión de cobre(I) yoduro y/o un ligando apropiado, a una temperatura de entre 20 °C y 180 °C. Se pueden utilizar calentamiento de microondas o calentamiento convencional.

Los ejemplos de complejo paladio apropiados incluyen [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Los ejemplos de ligandos apropiados incluyen 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos) y 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenil (Xfos). Los ejemplos de bases apropiadas incluyen carbonato de cesio y piperidina. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen acetonitrilo y dimetilsulfóxido.

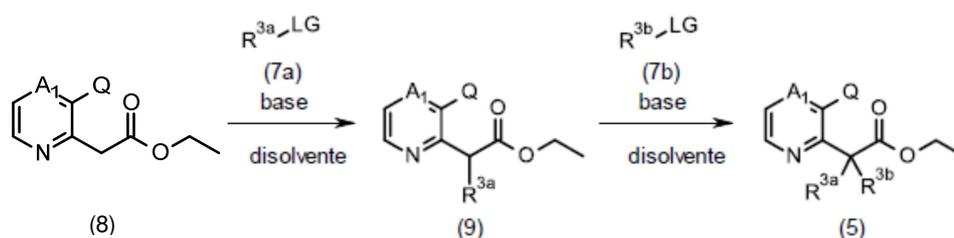
Los compuestos (5a), un subgrupo de compuestos (5) en donde  $R^3 = R^{3a} = R^{3b}$  y Q es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar a partir de compuestos (8) [en donde Q es cloro, bromo o yodo] y electrófilos (7), donde LG es un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, yoduro, cloruro o sulfonato de trifluorometano, como se muestra en el Esquema de reacción 5. Los compuestos (5), donde  $R^{3a} \neq R^{3b}$ , se pueden preparar como se muestra en el Esquema de reacción 6.

**Esquema de reacción 5**

25

Los compuestos de fórmula (5a) se pueden preparar mediante la reacción de compuestos (8) con 2 o más equivalentes molar de electrófilos (7) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los ejemplos de bases apropiadas incluyen hidruro de sodio, litio bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Con referencia al Esquema de reacción 5, varios electrófilos (7) están comercialmente disponibles. Algunos ejemplos son yodometano, 1,2-dibromoetano y yodoetano.

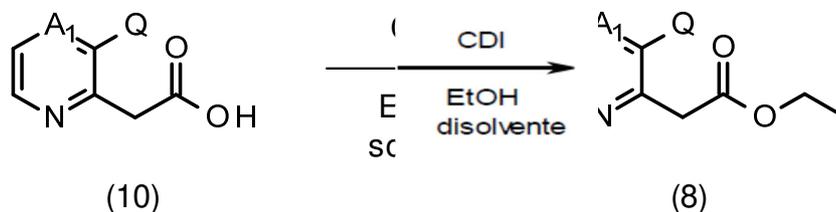
#### Esquema de reacción 6



Con referencia al Esquema de reacción 6, Q es cloro, bromo o yodo, y LG es un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, yoduro, cloruro o sulfonato de trifluorometano. Los compuestos de fórmula (5) se pueden preparar mediante la reacción de compuestos (8) con electrófilos (7a) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  para proporcionar compuestos (9), que se pueden hacer reaccionar con electrófilos (7b) bajo las mismas condiciones para proporcionar compuestos (5), compuestos opcionalmente aislados (9) o mediante adición posterior de reactivos para proporcionar compuestos (5) directamente. Los compuestos (9) pueden aislarse y usarse para preparar compuestos de la invención (I) en donde  $\text{R}^{3b}$  es hidrógeno. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen hidruro de sodio, litio bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Con referencia al Esquema de reacción 6, varios electrófilos (7a) y (7b) están comercialmente disponibles. Algunos ejemplos son yodometano y yodoetano.

Los compuestos (8) se pueden preparar a partir de compuestos (10) como se muestra en el Esquema de reacción 7.

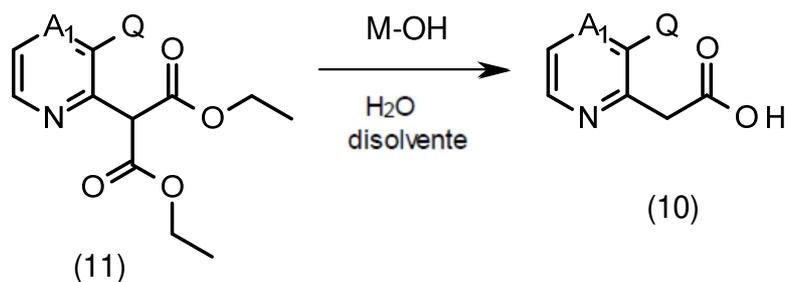
#### Esquema de reacción 7



Con referencia al Esquema de reacción 7, Q es cloro, bromo o yodo. Los compuestos de fórmula (8) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (10) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y etanol en presencia de un disolvente apropiado a una temperatura de entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y diclorometano.

Los compuestos (10) se pueden preparar a partir de compuestos (11) como se muestra en el Esquema de reacción 8.

#### Esquema de reacción 8

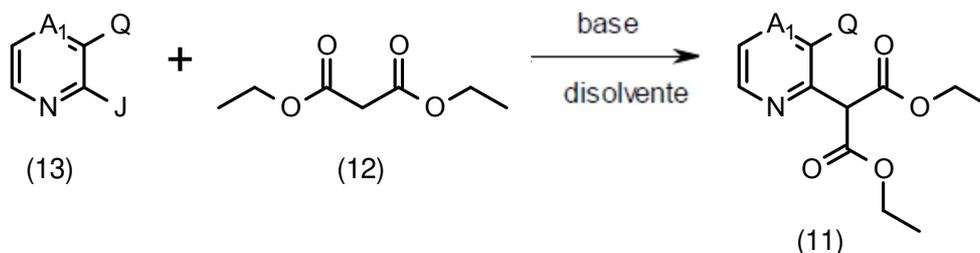


Con referencia al Esquema de reacción 8, Q es cloro, bromo o yodo. Los compuestos de fórmula (10) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (11) con un hidróxido de metal alcalino en presencia de agua y un

disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C. Los ejemplos de hidróxido de metal alcalinos apropiados son hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados son metanol y etanol.

5 Los compuestos (11) se pueden preparar a partir de compuestos (13), donde J es bromo, cloro o fluoro, como se muestra en el Esquema de reacción 9.

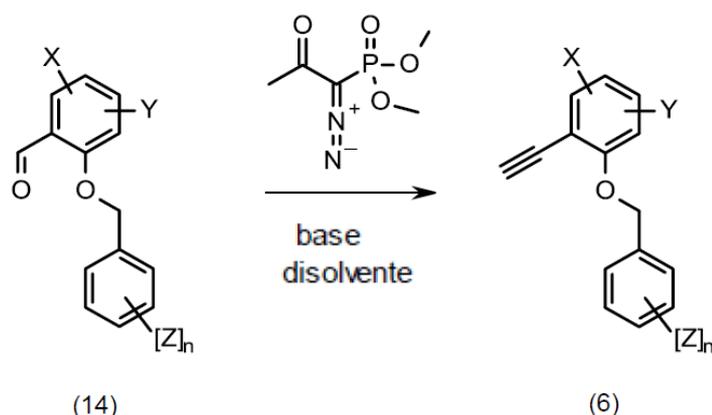
#### Esquema de reacción 9



10 Con referencia al Esquema de reacción 9, Q es cloro, bromo o yodo. Los compuestos de fórmula (11) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (13) con dietilmalonato (12) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre 50 °C y 150 °C. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen carbonato de potasio, hidruro de sodio y carbonato de cesio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y tolueno. Con referencia al Esquema de reacción 9, varios compuestos (13) están comercialmente disponibles. Algunos ejemplos son 2,3-dicloropiridina, 2-bromo-3-cloropiridina y 3-cloro-2-fluoropiridina.

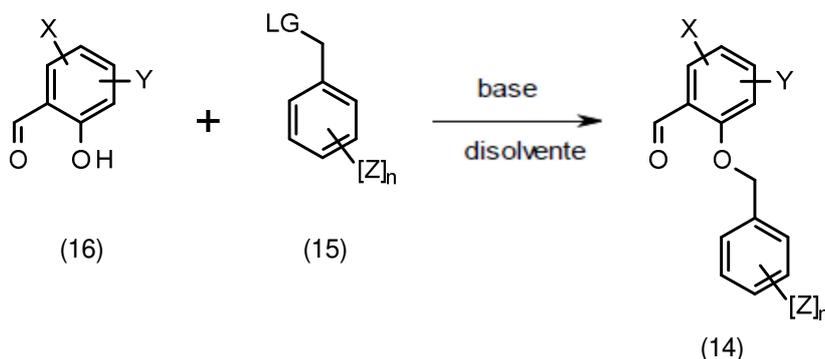
15 Los compuestos (6) se pueden preparar a partir de compuestos (14) como se muestra en el Esquema de reacción 10.

#### Esquema de reacción 10



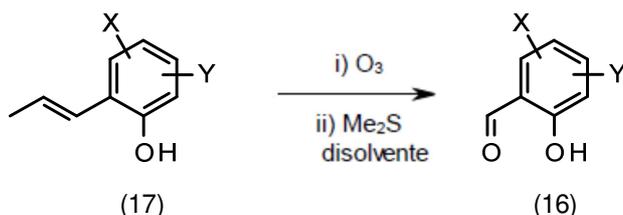
20 Los compuestos de fórmula (6) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (14) con dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre -20 °C y 25 °C. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de cesio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen metanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo y mezclas de estos. En una variación del Esquema de reacción 10, el dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato se puede generar *in situ* mediante la reacción de tosíl azida con 1-dimetoxifosforilpropan-2-ona [también conocida como dimetil acetilmetilfosfonato, número CAS: 4202-14-6], mediado mediante el disolvente mencionado anteriormente y base.

25 Los compuestos (14) se pueden preparar a partir de compuestos (16) como se muestra en el Esquema de reacción 11.

**Esquema de reacción 11**

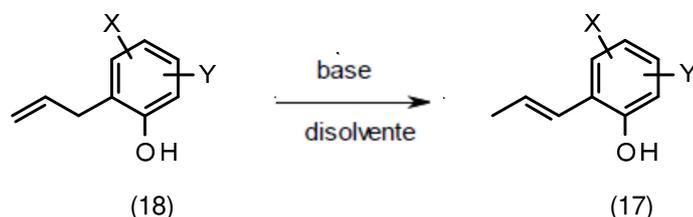
Los compuestos de fórmula (14) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (16) con electrófilos de bencilo (15) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 y 70 °C. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen acetona, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano y mezclas de estos. Con referencia al Esquema de reacción 11 varios electrófilos de bencilo (15) están disponibles comercialmente como, por ejemplo, bromuro de bencilo, bromuro de 3-clorobencilo y bromuro de 2-cloro-4-fluorobencilo.

Los compuestos (16) se pueden preparar a partir de compuestos (17) como se muestra en el Esquema de reacción 12.

**Esquema de reacción 12**

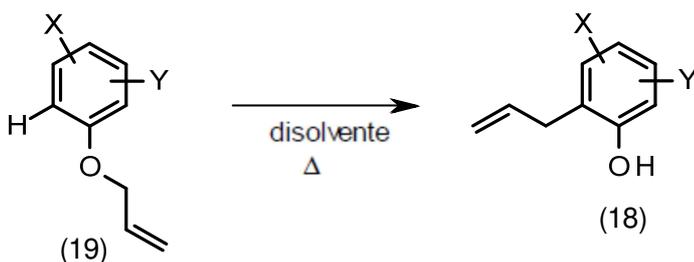
Los compuestos de fórmula (16) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (17) con ozono y posteriormente sulfuro de dimetilo en presencia de un disolvente apropiado a una temperatura de entre -78 °C y 20 °C. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen metanol, diclorometano y mezclas de estos.

Los compuestos (17) se pueden preparar a partir de compuestos (18) como se muestra en el Esquema de reacción 13.

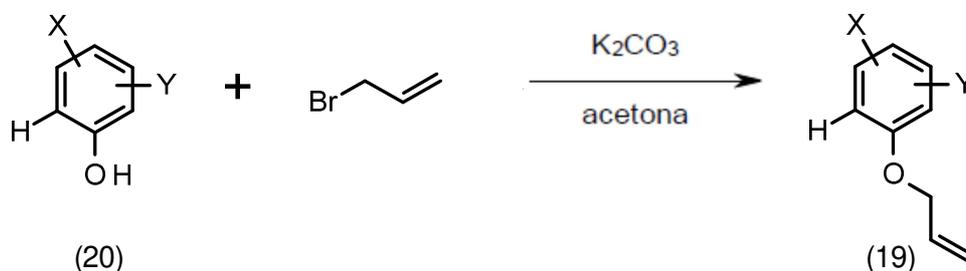
**Esquema de reacción 13**

Los compuestos (17) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (18) con un apropiado base en presencia de un disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 80 °C. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen *tert*-butóxido de litio y *tert*-butóxido de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

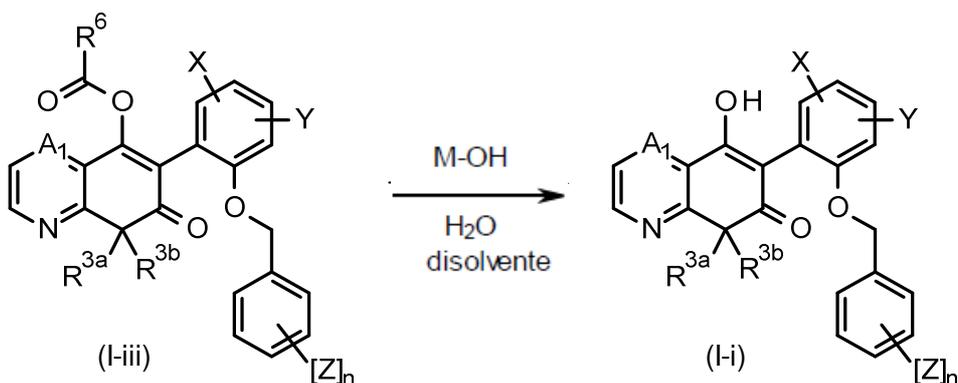
Los compuestos (18) se pueden preparar a partir de compuestos (19) como se muestra en el Esquema de reacción 14.

**Esquema de reacción 14**

- 5 Los compuestos (18) se pueden preparar mediante calentamiento de compuestos (19) en presencia de un disolvente [como, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o 1-metilpirrolidin-2-ona], a una temperatura de entre 180 °C y 220 °C. Con referencia al Esquema de reacción 14, un ejemplo de compuestos (19) es 2-alioli-1,4-dicloro-benceno, que se preparó de conformidad con *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1824. Otros compuestos (19) se pueden preparar de manera similar, de conformidad con el Esquema de reacción 15.

**Esquema de reacción 15**

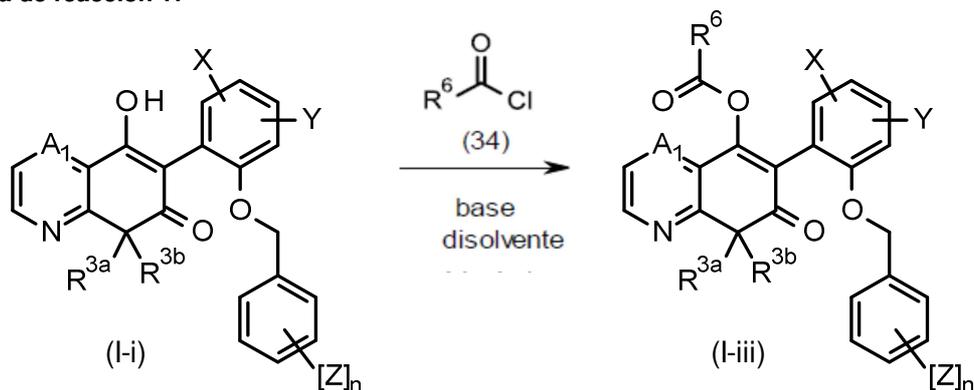
- 10 Los compuestos (19) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (20) con bromuro de alilo en presencia de carbonato de potasio y acetona, a una temperatura de entre 20 °C y 70 °C. Con referencia al Esquema de reacción 15, varios compuestos fenol (20) están comercialmente disponibles. Algunos ejemplos son 2,5-diclorofenol y 2-cloro-5-fluorofenol.

**Esquema de reacción 16**

- 15 Los compuestos de fórmula (I-i) se pueden preparar mediante hidrólisis de compuestos (I-iii) con un hidróxido de metal alcalino en presencia de agua y un disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C. Los ejemplos de hidróxido de metal alcalinos apropiados son hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados son metanol y etanol.

- 20 Los compuestos (I-iii) se pueden preparar a partir de compuestos (I-i) como se muestra en el Esquema de reacción 17.

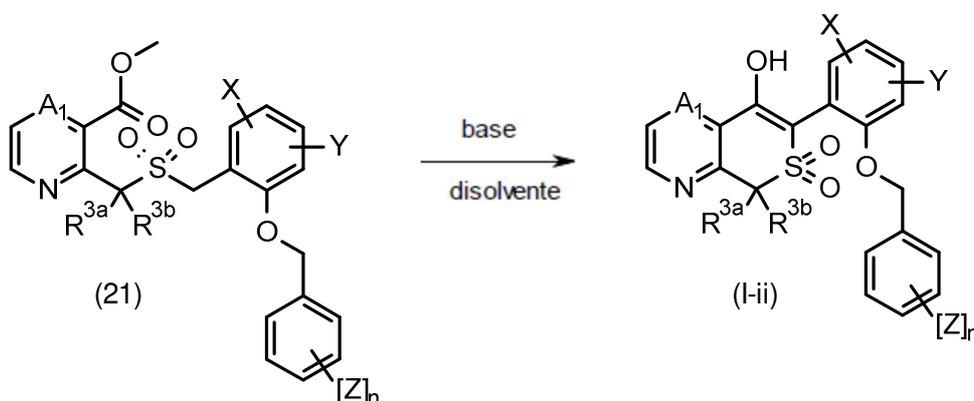
## Esquema de reacción 17



Los compuestos de fórmula (I-iii) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (I-i) con cloruros de acilo (34) en presencia de una base apropiada y un disolvente apropiado. Los ejemplos de una base apropiada son piridina y trietilamina. Los ejemplos de disolventes apropiados son diclorometano y acetonitrilo. Con referencia al Esquema de reacción 17, varios cloruros de acilo (34) están comercialmente disponibles, como por ejemplo cloruro de acetilo y cloruro de isobutilo.

Ciertos compuestos (I-ii) de la presente invención se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (21) como se muestra en el Esquema de reacción 18. Los compuestos (I-ii) son compuestos de fórmula (I) en los que  $A_3$  es  $S(O)_2$  y G es hidrógeno.

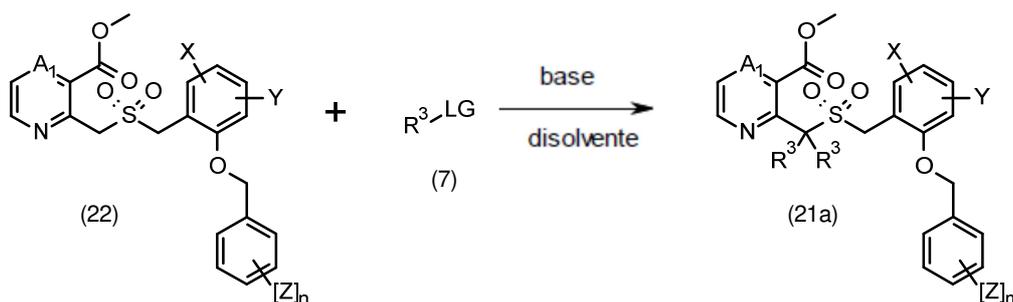
## 10 Esquema de reacción 18



Los compuestos (I-ii) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (21) con una base adecuada en presencia de un disolvente apropiado a una temperatura de entre 0 °C y 150 °C. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen carbonato de potasio, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-pentóxido de potasio y hexametildisilazida de litio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano.

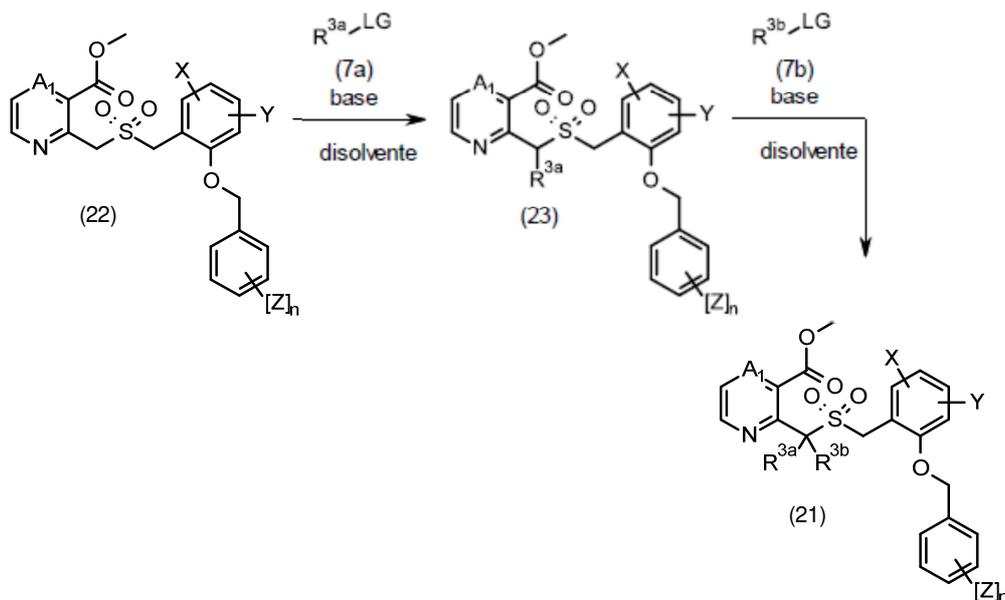
Los compuestos (21a), un subgrupo de compuestos (21) en donde  $R^3 = R^{3a} = R^{3b}$ , se pueden preparar a partir de compuestos (22) y electrófilos (7), donde LG es un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, yoduro, cloruro o sulfonato de trifluorometano, y  $R^3 = R^{3a} = R^{3b}$ , como se muestra en el Esquema de reacción 19. Los compuestos (21), donde  $R^{3a} \neq R^{3b}$ , se pueden preparar a partir de compuestos (22) y electrófilos (7a) y/o (7b) como se muestra en el Esquema de reacción 20.

## Esquema de reacción 19



Los compuestos de fórmula (21a) se pueden preparar mediante la reacción de compuestos (22) con electrófilos (7) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Los ejemplos de bases apropiadas incluyen hidruro de sodio, litio bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-pentóxido de potasio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Con referencia al Esquema de reacción 19, varios electrófilos (7) están comercialmente disponibles. Algunos ejemplos son yodometano, 1,2-dibromoetano y yodoetano.

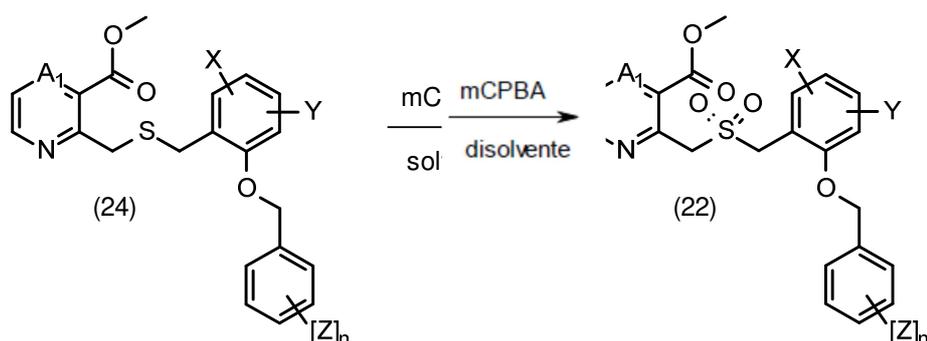
## Esquema de reacción 20



Con respecto al Esquema de reacción 20, LG es un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, yoduro, cloruro o sulfonato de trifluorometano. Los compuestos de fórmula (21) se pueden preparar mediante la reacción de compuestos (22) con electrófilos (7a) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  para proporcionar compuestos (23), que se pueden hacer reaccionar con electrófilos (7b) bajo las mismas condiciones para proporcionar compuestos (21), compuestos opcionalmente aislados (23) o mediante adición posterior de reactivos para proporcionar compuestos (21) directamente. Los compuestos (23) pueden aislarse y usarse para preparar compuestos de la invención (I) en donde R<sup>3b</sup> es hidrógeno. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen hidruro de sodio, litio bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-pentóxido de potasio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano. Con referencia al Esquema de reacción 20, varios electrófilos (7a) y (7b) están comercialmente disponibles. Algunos ejemplos son yodometano y yodoetano.

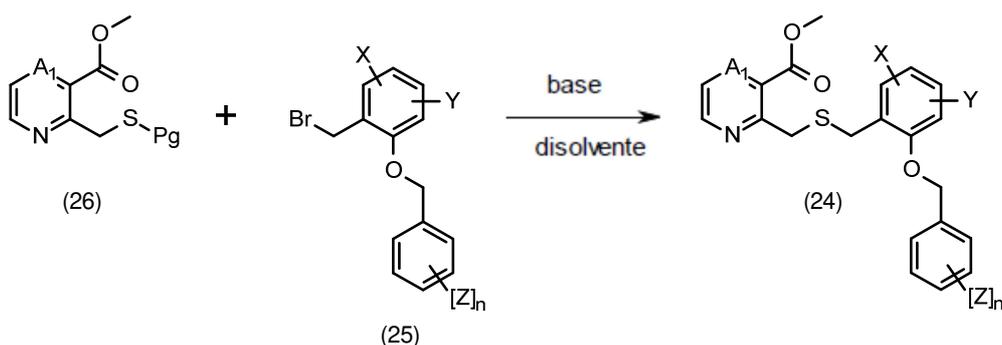
Debido a que las reacciones que se describen en Esquemas de reacción 18, 19 y 20 puede ocasionalmente facilitarse mediante los mismos pares de disolvente y base, se observa a veces que los métodos que se describen en Esquemas de reacción 19 y 20 proporciona compuestos (I-ii) directamente [un proceso 'monotópico' o 'telescopico'].

Los compuestos (22) se pueden preparar a partir de compuestos (24) como se muestra en el Esquema de reacción 21.

**Esquema de reacción 21**

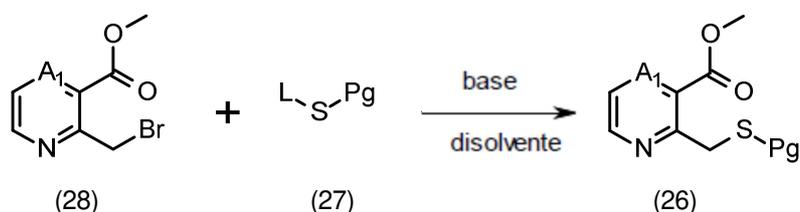
Los compuestos de fórmula (22) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (24) con ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) en un disolvente apropiado a una temperatura de entre 0 °C y 40 °C. Los ejemplos de disolventes apropiados son diclorometano y cloroformo.

- 5 Los compuestos (24) se pueden preparar a partir de compuestos (26), donde Pg es acetilo o metanimidamidilo y sales de estos, y compuestos (25) como se muestra en el Esquema de reacción 22 o a partir de compuestos (33), donde Pg es acetilo o metanimidamidilo y sales de estos, y compuestos (28) como se muestra en el Esquema de reacción 29.

**Esquema de reacción 22**

- 10 Los compuestos de fórmula (24) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (26) con compuestos (25) en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 150 °C. Se puede utilizar calentamiento de microondas o convencional. Los ejemplos de una base apropiada son carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidróxido de sodio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen agua, acetonitrilo, metanol y etanol.

15 Los compuestos (26) se pueden preparar a partir de compuestos (28) como se muestra en el Esquema de reacción 23.

**Esquema de reacción 23**

- 20 Los compuestos de fórmula (26) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (28) con nucleófilos de azufre (27) [en donde L es hidrógeno o potasio, y Pg es acetilo o metanimidamidilo] en presencia de un disolvente apropiado y opcionalmente en presencia de una base a una temperatura de entre 20 °C y 150 °C. Se puede utilizar calentamiento de microondas o convencional. Los ejemplos de un disolvente apropiado son acetona, etanol, tetrahidrofurano y diclorometano. Los ejemplos de una base apropiada son carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Se pueden obtener nucleófilos de azufre (27) comercialmente [como, por ejemplo, tiourea y tioacetato de potasio].
- 25

Los compuestos (28) se pueden preparar a partir de compuestos (29) como se muestra en el Esquema de reacción 24.

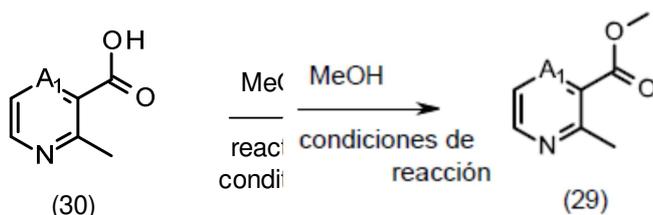
#### Esquema de reacción 24



5 Los compuestos de fórmula (28) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (29) con un agente halogenante y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) en un disolvente apropiado a una temperatura de entre 50 °C y 110 °C. Los ejemplos de agentes halogenantes apropiados son *N*-bromosuccinimida (NBS), bromo y 1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoina (dibromantina). Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen tetracloruro y bencotri fluoruro de carbono.

10 Los compuestos (29) se pueden preparar a partir de compuestos (30) como se muestra en el Esquema de reacción 25.

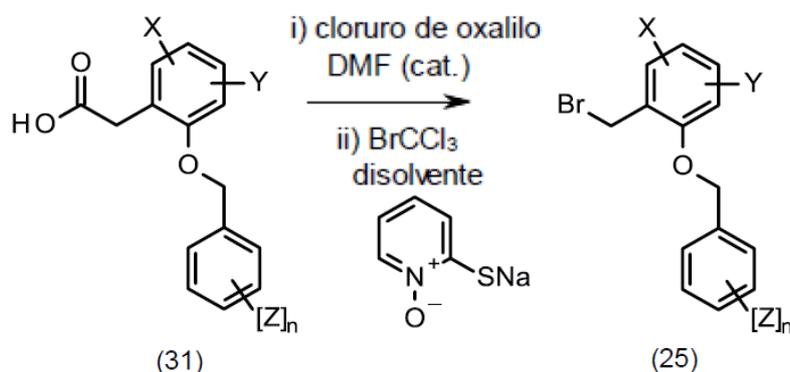
#### Esquema de reacción 25



15 Los compuestos de fórmula (29) se pueden preparar mediante la esterificación de compuestos (30) de conformidad con varios métodos conocidos. Por ejemplo, compuestos (29) se pueden sintetizar mediante activación previa de compuestos (30) como sus derivados de cloruro de acilo, y reacción con metanol. Alternativamente, los compuestos (29) se pueden preparar mediante calentamiento de compuestos (30) en metanol, a temperatura de reflujo, en presencia de ácido sulfuroso concentrado. Con referencia al Esquema de reacción 25 varios ácidos carboxílicos (30) están disponibles comercialmente como, por ejemplo, ácido 3-metilpirazina-2-carboxílico y ácido 2-metilpiridina-3-carboxílico.

20 Los compuestos (25) se pueden preparar a partir de compuestos (31) como se muestra en el Esquema de reacción 26.

#### Esquema de reacción 26

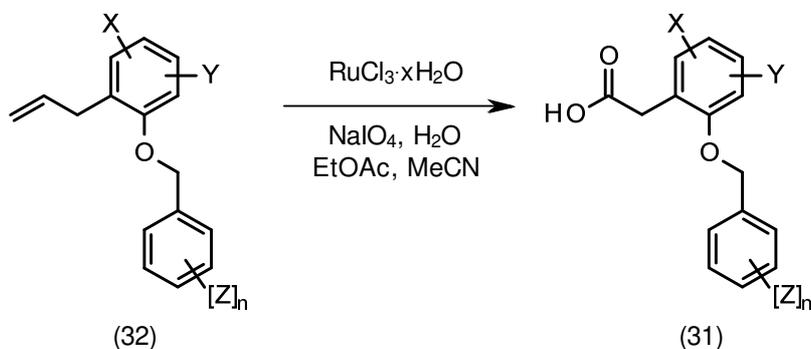


25 Los compuestos de fórmula (25) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (31) con cloruro de oxalilo, opcionalmente con *N,N*-dimetilformamida catalítico, en presencia de un disolvente apropiado [como, por ejemplo diclorometano, cloroformo o benceno] para preparar el derivado de cloruro de acilo correspondiente, y posteriormente tratarse con la mezcla con bromotrichlorometano y sal de 2-mercaptopyridina *N*-óxido de sodio,

opcionalmente con la inclusión de un disolvente apropiado [como, por ejemplo diclorometano, cloroformo o benceno], opcionalmente con calentamiento, y opcionalmente con irradiación de la reacción con luz UV.

Los compuestos de fórmula (31) se pueden preparar a partir de compuestos (32) como se muestra en el Esquema de reacción 27.

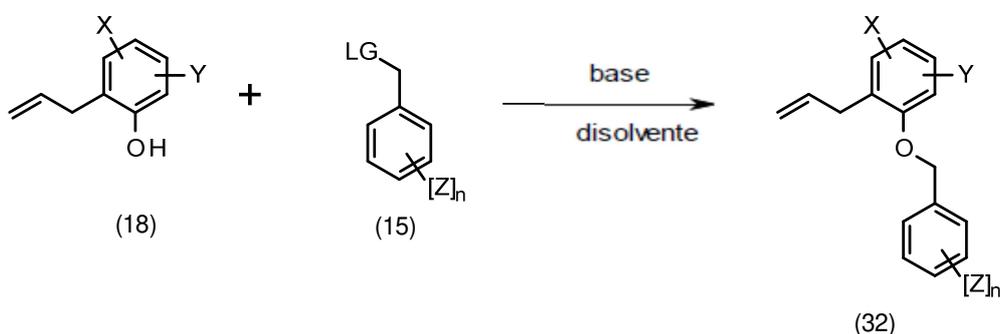
#### 5 Esquema de reacción 27



Los compuestos de fórmula (31) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (32) con tetróxido de rutenio, que se genera *in situ* a partir de tricloruro de hidrato de rutenio y metaperiodato de sodio, en una mezcla de agua, acetato de etilo y acetonitrilo a una temperatura de entre 0 °C y 40 °C.

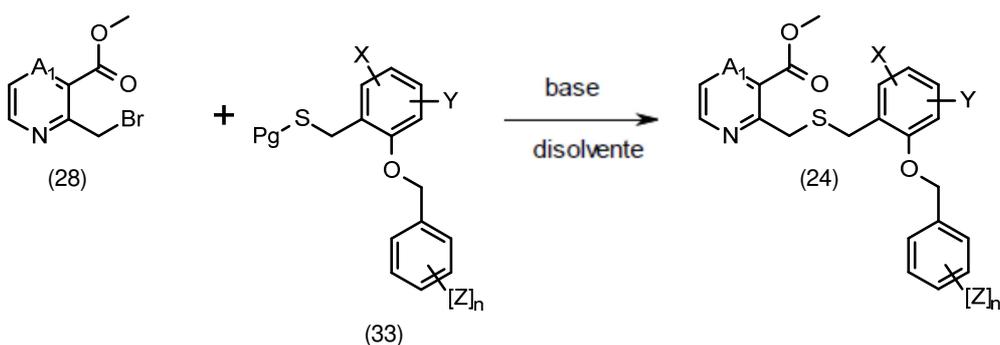
10 Los compuestos de fórmula (32) se pueden preparar a partir de compuestos (18) como se muestra en el Esquema de reacción 28.

#### Esquema de reacción 28



15 Los compuestos de fórmula (32) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (18) con electrófilos de bencilo (15) [en donde LG es un grupo saliente apropiado como, por ejemplo, yoduro, cloruro o sulfonato de trifluorometano] en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen carbonato de potasio e hidruro de sodio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen acetona y *N,N*-dimetilformamida. Con referencia al Esquema de reacción 28 varios electrófilos de bencilo (15) están disponibles comercialmente como, por ejemplo, bromuro de bencilo, bromuro de 3-clorobencilo y bromuro de 2-cloro-4-fluorobencilo.

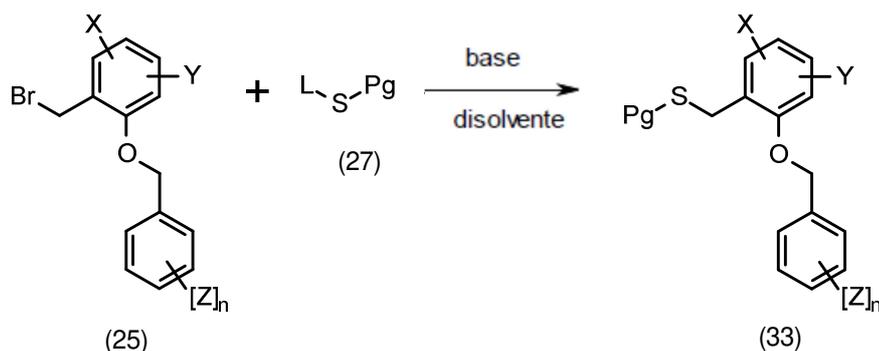
#### Esquema de reacción 29



Los compuestos (24) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (28) con compuestos (33) [en donde Pg es acetilo o metanimidamidilo] en presencia de una base apropiada y disolvente apropiado a una temperatura de entre 20 °C y 150 °C. Se puede utilizar calentamiento de microondas o convencional. Los ejemplos de una base apropiada son carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidróxido de sodio. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen agua, acetonitrilo, metanol y etanol.

Los compuestos de fórmula (33) se pueden preparar a partir de compuestos (25) como se muestra en el Esquema de reacción 30.

### Esquema de reacción 30



Los compuestos de fórmula (33) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos (25) con nucleófilos de azufre (27) [en donde L es hidrógeno o potasio, y Pg es acetilo o metanimidamidilo] en presencia de un disolvente apropiado y opcionalmente en presencia de una base a una temperatura de entre 20 °C y 150 °C. Se puede utilizar calentamiento de microondas o convencional. Los ejemplos de un disolvente apropiado son acetona, metanol, tetrahidrofurano y diclorometano. Los ejemplos de una base apropiada son carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Varios nucleófilos de azufre (27) están disponibles comercialmente como, por ejemplo, tiourea y tioacetato de potasio.

Los compuestos de conformidad con la invención se pueden utilizar como agentes herbicidas en forma no modificada, pero que generalmente se formulan en composiciones de diversas formas utilizando adyuvantes de formulación, tales como sustancias portadoras, disolventes y superficie activa. Las formulaciones pueden estar en diversas formas físicas, por ejemplo, en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, comprimidos efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados de micro-emulsionables, emulsiones de aceite-en-agua, aceite-fluidos, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o bis disolvente orgánico miscible en agua como vehículo), películas de polímero impregnadas o en otras formas conocidas, por ejemplo, el Manual sobre el Desarrollo y Uso de la FAO y las Memorias Descriptivas para Pesticidas de la OMS, Naciones Unidas, Primera edición, Segunda revisión (2010). Tales formulaciones pueden utilizarse tanto directamente como diluirse antes de su uso. Las diluciones pueden prepararse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones se pueden preparar, p. ej., mezclando el principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, soluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también se pueden formular con otros adyuvantes tales como sólidos finamente divididos, aceites minerales, aceites de origen vegetal o animal, aceites modificados de origen vegetal o animal, disolventes orgánicos, agua, sustancias tensioactivas o combinaciones de estos.

Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite liberar los principios activos en el entorno en cantidades controladas (p. ej., liberación lenta). Las microcápsulas suelen tener un diámetro comprendido entre 0.1 y 500 micras. Contienen principios activos en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 25 y un 95% en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una solución adecuada. Las membranas que encapsulan pueden comprender, por ejemplo, cauchos naturales o sintéticos, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliácridonitrilo, poliácridato, poliésteres, poliamidas, poliureas, polímeros de poliuretano o xantatos de almidón y modificados químicamente u otros polímeros que son conocidos para el entendido en la técnica. Alternativamente, las microcápsulas muy finas se pueden formar en la que el ingrediente activo contenido en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas no encapsuladas en sí mismas.

Los adyuvantes de la formulación que son adecuados para la preparación de composiciones de acuerdo con la invención son conocidos de por sí. Como portadores líquidos se pueden utilizar: agua, tolueno, xileno, éter de

petróleo, aceites vegetales, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídridos de ácido, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres de alquilo de ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol glicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter de metil dietilenglicol, *N, N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, dipropilenglicol metil éter, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etilo, etilenglicol, éter de etilenglicol butil, etilenglicol metil éter, gamma-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isoctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamilo, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietilenglicol, ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, propilenglicol metil éter, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter de metil propilenglicol, dietilen glicol metil éter, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de mayor peso molecular, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfúrico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona y similares.

Algunos portadores sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla de tipo pirofilita, sílice, arcilla de tipo atapulgita, diatomita, caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita cálcica, vainas de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, cáscaras de nueces molidas, lignina y sustancias similares.

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

Otros adyuvantes que se pueden utilizar en las formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, auxiliares de mezcla, antiespumantes, agentes complejantes, sustancias y tampones que neutralizan o modifican el pH, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de la absorción, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas, y fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprenda un aceite de origen animal o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso utilizado en la composición de acuerdo con la invención está comprendida generalmente entre un 0.01 y un 10%, respecto a la mezcla que se ha de aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un tanque de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado la 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, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos  $C_8$ - $C_{22}$ , especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos  $C_{12}$ - $C_{18}$ , por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Muchos de los derivados oleosos se describen en el *Compendium of Herbicide Adjuvants*, 10ª Edición, Southern Illinois University, 2010.

Las composiciones herbicidas generalmente comprenden entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de fórmula (I), y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Las composiciones de la invención comprenden generalmente entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de la presente invención, y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales se pueden formular preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación varían dentro de unos límites amplios y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación, la planta de cultivo, la plaga que se ha de controlar, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el tiempo de aplicación y el cultivo diana. A modo de guía general, los compuestos se pueden aplicar a una tasa comprendida entre 1 y 2000 L/ha, especialmente entre 10 y 1000 L/ha.

5

Las formulaciones preferidas pueden presentarse en las siguientes composiciones (% en peso):

Concentrados emulsionables:

principio activo: 1 al 95 %, preferentemente 60 to 90 %

agente tensioactivo: 1 al 30 %, preferentemente 5 to 20 %

10 portador líquido: 1 al 80 %, preferentemente 1 a 35 %

Polvos:

principio activo: 0.1 al 10 %, preferentemente 0.1 al 5 %

portador sólido: 99.9 al 90 %, preferentemente 99.9 al 99 %

Concentrados de suspensión:

15 principio activo: 5 al 75 %, preferentemente 10 al 50 %

agua: 94 al 24 %, preferentemente 88 al 30 %

agente tensioactivo: 1 al 40 %, preferentemente 2 al 30 %

Polvos humectables:

principio activo: 0.5 al 90 %, preferentemente 1 a 80 %

20 agente tensioactivo: 0.5 al 20 %, preferentemente 1 a 15 %

portador sólido: 5 al 95 %, preferentemente 15 al 90 %

Gránulos:

principio activo: 0.1 al 30 %, preferentemente 0.1 al 15 %

portador sólido: 99.5 al 70 %, preferentemente 97 al 85 %

25 Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente, a modo no taxativo, la invención:

	<b>Polvos humectables</b>	<b>a)</b>	<b>b)</b>	<b>c)</b>
	principios activos	25 %	50 %	75 %
	lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
	laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
30	diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
	éter fenol polietilenglicólico (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
	ácido silícico sumamente dispersado	5 %	10 %	10 %
	Caolín	62 %	27 %	-

35 La combinación se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado con el fin de obtener polvos humectables que se pueden diluir con agua para obtener suspensiones de la concentración deseada.

	<b>Polvos para el tratamiento de semillas en seco</b>	<b>a)</b>	<b>b)</b>	<b>c)</b>
40	principios activos	25 %	50 %	75 %

aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silícico sumamente dispersado	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
Talco	-		20%

5 La combinación se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado, para obtener polvos que se pueden emplear directamente en el tratamiento de semillas.

**Concentrado emulsionable**

	principios activos	10 %
	éter octilfenol polietilenglicólico (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
10	dodecibencenosulfonato de calcio	3 %
	éter poliglicólico de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
	ciclohexanona	30 %
	mezcla de xilenos	50 %

15 Se pueden obtener emulsiones de cualquier dilución requerida, las cuales se pueden utilizar en la protección de plantas, a partir de este concentrado por dilución con agua.

	<b>Polvos</b>	<b>a)</b>	<b>b)</b>	<b>c)</b>
	Ingredientes activos	5 %	6 %	4 %
	Talco	95 %	-	-
	Caolín	-	94 %	-
20	relleno mineral	-	-	6 %

Se obtienen polvos finos listos para utilizarse mezclando la combinación con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Los polvos de este tipo también se pueden emplear en tratamientos en seco para semillas.

**Gránulos extrusores**

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

La combinación se mezcla y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye y posteriormente se seca en una corriente de aire.

	<b>Gránulos recubiertos</b>	
	Ingredientes activos	8 %
	polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
35	Caolín	89 %

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

**Concentrado en suspensión**

40	principios activos	40 %
----	--------------------	------

propilenglicol	10 %
éter nonilfenólico del polietilenglicol (15 mol de óxido de etileno)	6 %
lignosulfonato de sodio	10 %
carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	1 %
Agua	32 %

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

#### 5 Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principios activos	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de OP/OE en butanol	2 %
Tristirenofenol con 10-20 moles EO	2 %
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una solución al 20% en agua)	0.5 %
sal cálcica de pigmento monoazo	5 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0.2 %
Agua	45.3 %

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

#### 10 Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de la combinación con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polifenilisocianato de polimetileno (8:1). Esta mezcla se emulsiona en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua, hasta que se obtiene el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua. Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización. La suspensión de cápsulas obtenida se estabiliza añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de una cápsula es de 8-15 micras. La formulación resultante se aplica a las semillas como una suspensión acuosa en un aparato adecuado para dicho fin.

20 La composición de la presente puede comprender además al menos un pesticida adicional. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse también combinados con otros herbicidas o reguladores del crecimiento vegetal. En una realización preferida el pesticida adicional es un herbicida y/o un protector contra herbicidas.

25 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros herbicidas para proporcionar varias mezclas herbicidas. Los ejemplos específicos de dichas mezclas incluyen (donde "I" representa un compuesto de fórmula (I)):- I + acetoclor; I + acifluorén-sodio; I + aclonifén; I + alaclor; I + aloxidim; I + ametrina; I + amicarbazona; I + amidosulfurón; I + aminociclopiraclor; I + aminopirialid; I + amitrol; I + asulam; I + atrazina; I + bensulfurón-metilo; I + bentazona; I + biciclopirona; I + bifenox; I + bispiribac-sodio; I + bromacilo; I + bromoxinilo; I + butafenacilo; I + cafenstrol; I + carfentrazona-etilo; I + clorimurón-etilo; I + clorotolurón; I + cinosulfurón; I + cletodim; I + clodinafop-propargilo; I + clomazona; I + clopiralid; I + cialofop-butilo; I + 2,4-D (incluso la sal de colina y 2-etilhexil éster de estos); I + daimurón; I + desmedifam; I + dicamba (incluso el aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sal de sodios de estos); I + diclofop-metilo; I + difenzoquat; I + diflufenicán; I + diflufenzopir; I + dimetaclor; I + dimetenamid-P; I + diquat dibromuro; I + diurón; I + esprocarb; I + etofumesato; I + fenoxaprop-P-etilo; I + fenquintotrión; I + flazasulfurón; I + florasulam; I + fluazifop-P-butilo; I + flucarbazona-sodio; I + flufenacet; I + flumetralina; I + flumetsulam; I + flumioxazina; I + flupirsulfurón-metil-sodio; I + fluroxipir-metilo; I + flutiacet-metilo; I + fomesafén; I +

foramsulfurón; I + glufosinato (incluso la sal de amonio de estos); I + glifosato (incluso el diamonio, isopropilamonio y sales de potasio de estos); I + halauxifén-metilo; I + halosulfurón-metilo; I + haloxifop-metilo; I + hexazinona; I + imazamox; I + imazapic; I + imazapir; I + imazaquina; I + imazetapir; I + indaziflam; I + yodosulfurón-metil-sodio; I + iofensulfurón; I + iofensulfurón-sodio; I + ioxinilo; I + ipfencarbazona; I + isoxabén; I + isoxaflutol; I + lactofén; I + linurón; I + mecoprop-P; I + mefenacet; I + mesosulfurón; I + mesosulfurón-metilo; I + mesotriona; I + metamitrón; I + metobromurón; I + metolaclor; I + metoxurón; I + metribuzina; I + metsulfurón; I + molinato; I + napropamida; I + nicosulfurón; I + norflurazón; I + orthosulfamurón; I + oxadiargilo; I + oxadiazón; I + oxifluorfén; I + paraquat dicloruro; I + pendimetalina; I + penoxsulam; I + fenmedipham; I + picloram; I + picolinafén; I + pinoxadén; I + pretilaclor; I + primisulfurón-metilo; I + prodiamina; I + prometrina; I + propaclor; I + propanilo; I + propaquizafop; I + profam; I + propizamida; I + prosulfocarb; I + prosulfurón; I + pirasulfotol; I + pirazolinato; I + pirazosulfurón-etilo; I + piribenzoxim; I + piridato; I + piriftalid; I + piritiobac-sodio; I + piroxasulfona; I + piroxsulam; I + quinclorac; I + quizalofop-P-etilo; I + rimsulfurón; I + saflufenacilo; I + setoxidim; I + S-metolaclor; I + sulcotriona; I + sulfentrazona; I + tebutiurón; I + tefuriltriona; I + tembotriona; I + terbutilazina; I + terbutrina; I + tiencarbazona; I + tifensulfurón; I + tiafenacilo; I + tolpiralato; I + topamezona; I + tralcoxidim; I + triafamona; I + triasulfurón; I + tribenurón-metilo; I + triclorpir; I + trifloxisulfurón-sodio; I + trifludimoxazina y tritosulfuron.

Los ejemplos especialmente preferidos de dichas mezclas incluyen:- I + ametrina; I + atrazina; I + biciclopirona; I + butafenacilo; I + clorotolurón; I + clodinafop-propargilo; I + clomazona; I + 2,4-D (incluso la sal de colina y 2-etilhexil éster de estos); I + dicamba (incluso el aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sal de sodios de estos); I + dimetaclor; I + diquat dibromuro; I + fluazifop-P-butilo; I + flumetralina; I + fomesafén; I + glufosinato-amonio; I + glifosato (incluso el diamonio, isopropilamonio y potasio sales de estos); I + mesotriona; I + molinato; I + napropamida; I + nicosulfurón; I + paraquat dicloruro; I + pinoxadén; I + pretilaclor; I + primisulfurón-metilo; I + prometrina; I + prosulfocarb; I + prosulfurón; I + piridato; I + piriftalid; I + pirazolinato; I + S-metolaclor; I + terbutilazina; I + terbutrina; I + tralcoxidim; I + triasulfurón y I + trifloxisulfurón-sodio.

Los productos preferidos de mezcla herbicida para el control de malezas en cereales (especialmente el trigo y/o cebada incluyen:- I + amidosulfurón; I + aminopirialid; I + bromoxinilo; I + carfentrazona-etilo; I + clorotolurón; I + clodinafop-propargilo; I + clopiralid; I + 2,4-D (incluso la sal de colina y 2-etilhexil éster de estos); I + dicamba (incluso las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio de estos); I + difenzoquat; I + diflufenican; I + fenoxaprop-P-etilo; I + florasulam; I + flucarbazona-sodio; I + flufenacet; I + flupirsulfurón-metil-sodio; I + fluroxipir-meptilo; I + halauxifén-metilo; I + yodosulfurón-metil-sodio; I + iofensulfurón; I + iofensulfurón-sodio; I + mesosulfurón; I + mesosulfurón-metilo; I + metsulfurón; I + pendimetalina; I + pinoxadén; I + prosulfocarb; I + pirasulfotol; I + piroxasulfona; I + piroxsulam; I + topamezona; I + tralcoxidim; I + triasulfurón y I + tribenurón-metilo.

Los productos preferidos de mezcla herbicida para el control de malezas en maíz incluyen:- I + acetoclor; I + alaclor; I + atrazina; I + biciclopirona; I + 2,4-D (incluso la sal de colina y 2-etilhexil éster de estos); I + dicamba (incluso las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio de estos); I + diflufenzopir; I + dimetenamid-P; I + flumioxazina; I + flutiacet-metilo; I + foramsulfurón; I + glufosinato (incluso la sal amonio de estos); I + glifosato (incluso las sales diamonio, isopropilamonio y potasio de estos); I + isoxaflutol; I + mesotriona; I + nicosulfurón; I + primisulfurón-metilo; I + prosulfurón; I + piroxasulfona; I + rimsulfurón; I + S-metolaclor, I + terbutilazina; I + tembotriona; I + tiencarbazona e I + tifensulfurón.

Los productos preferidos de mezcla herbicida para el control de malezas en el arroz incluyen:- I + 2,4-D; sal I + 2,4-D colina; I + 2,4-D-2-etilhexil éster; I + bensulfurón-metilo; I + bispiribac-sodio; I + cafenstrol; I + cinosulfurón; I + clomazona; I + cialofop-butilo; I + daimurón; I + dicamba (incluso las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio de estos); I + esprocarb; I + fenoxaprop-P-etilo; I + florasulam; I + halauxifén-metilo; I + halosulfurón-metilo; I + iofensulfurón; I + ipfencarbazona; I + mefenacet; I + mesotriona; I + metsulfurón; I + molinato; I + orthosulfamurón; I + oxadiargilo; I + oxadiazón; I + pendimetalina; I + penoxsulam; I + pretilaclor; I + pirazolinato; I + pirazosulfurón-etilo; I + piribenzoxim; I + piriftalid; I + quinclorac; I + tefuriltriona; I + triafamona e I + triasulfurón.

Los productos preferidos de mezcla herbicida para el control de malezas en soja incluyen:- I + acifluorfén-sodio; I + ametrina; I + atrazina; I + bentazona; I + biciclopirona; I + bromoxinilo; I + carfentrazona-etilo; I + clorimurón-etilo; I + cletodim; I + clomazona; I + 2,4-D (incluso la sal de colina y el 2-etilhexil éster de estos); I + dicamba (incluso las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio de estos); I + diquat dibromuro; I + diurón; I + fenoxaprop-P-etilo; I + fluazifop-P-butilo; I + flufenacet; I + flumioxazina; I + fomesafén; I + glufosinato (incluso la sal amonio de estos); I + glifosato (incluso las sales diamonio, isopropilamonio y potasio de estos); I + imazetapir; I + lactofén; I + mesotriona; I + metolaclor; I + metribuzina; I + nicosulfurón; I + oxifluorfén; I + paraquat dicloruro; I + pendimetalina; I + piroxasulfona; I + quizalofop-P-etilo; I + saflufenacilo; I + setoxidim; I + S-metolaclor y I + sulfentrazona.

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

El compuesto de fórmula (I) también se puede utilizar en mezclas con otros productos agroquímicos como, por ejemplo, fungicidas, nematocidas o insecticidas, ejemplos de los cuales se proporcionan en *The Pesticide Manual*.

La proporción en la mezcla del compuesto de fórmula (I) respecto al componente de la mezcla que lo acompaña está comprendida preferentemente entre 1:100 y 1000:1.

- 5 Las mezclas se pueden emplear convenientemente en las formulaciones mencionadas previamente (en cuyo caso el "principio activo" se refiere a la mezcla respectiva del compuesto de fórmula (I) con el componente de la mezcla que lo acompaña).

10 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también se pueden combinar con protectores herbicidas. Las combinaciones preferidas (donde "I" representa un compuesto de fórmula (I)) incluyen:- I + benoxacor, I + cloquintocet-mexilo; I + cipsulfamida; I + diclormid; I + fenclorazol-etilo; I + fenclorim; I + fluxofenim; I + furilazol I + isoxadifén-etilo; I + mefenpir-dietilo; I + N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino] bencenosulfonamida y I + oxabetrinilo.

Particularmente preferidas son las mezclas de un compuesto de fórmula (I) con cipsulfamida, isoxadifén-etilo, cloquintocet-mexilo y/o N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metil-aminocarbonil)amino]bencenosulfonamida.

- 15 Los protectores del compuesto de fórmula (I) también pueden presentarse en la forma de ésteres o sales, como se menciona, por ejemplo, en *The Pesticide Manual*, 14<sup>a</sup> edición (BCPC), 2006. La referencia a cloquintocet-mexil también se aplica a sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, amonio, amonio cuaternario, sulfonio o fosfonio de estos como se describe en el documento WO 02/34048, y la referencia a fenclorazolo-etilo también se aplica a fenclorazolo, etc.

- 20 Preferentemente, la proporción en la mezcla del compuesto de fórmula (I) respecto al protector está comprendida entre 100:1 y 1:10, especialmente entre 20:1 y 1:1.

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

- 25 Los compuestos de fórmula (I) de esta invención son útiles como herbicidas. Por lo tanto, la presente invención comprende además un método para controlar plantas no deseadas que comprende aplicar sobre dichas plantas o emplazamiento que las comprende, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una composición herbicida que contiene dicho compuesto. "Controlar" significa eliminar, reducir o ralentizar el crecimiento, o prevenir o reducir la germinación. Generalmente, las plantas que se han de controlar son plantas no deseadas (malezas). "Emplazamiento" significa el área en la cual las plantas están creciendo o crecerán.

- 30 Las tasas de aplicación de compuestos de fórmula (I) pueden variar dentro de límites amplios y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (pre- o post-brote; tratamiento de semillas; aplicación al surco de siembra; aplicación sin labranza, etc.), la planta de cultivo, la maleza que se desea controlar, las condiciones climáticas imperantes, y otros factores que dependen del método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo objetivo. Los compuestos de fórmula (I) de conformidad con la invención generalmente se aplican a una tase desde 10 a 2000 g/ha, especialmente desde 50 a 1000 g/ha.

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

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

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

- 45 Se entenderá que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ejemplo, inhibidores de ALS-, GS-, EPSPS-, PPO-, ACCasa- y HPPD-) mediante métodos convencionales de reproducción o de ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo es la colza de verano Clearfield® (canola). Los ejemplos de cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, p. ej., las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®. En un aspecto particularmente preferido, la planta de cultivo ha sido modificada para que sobreexpresé la homogentisato-
- 50 solanesiltransferasa, según se describe, por ejemplo, en WO2010/029311.

Se debe sobreentender que el término "cultivos" también incluye aquellos cultivos que han sido modificados para que sean resistentes a insectos dañinos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, maíz Bt (resistente

al gusano barrenador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también papas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Algunos ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que se forma naturalmente por la bacteria de suelo *Bacillus thuringiensis*. Los ejemplos de toxinas, o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas, son los que se describen en EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 y EP-A-427 529. Los ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican para una resistencia insecticida y expresan uno o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protexcta®. Los cultivos de plantas o el material de las semillas de estas pueden ser ambos resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, a insectos que se alimentan de ellos (eventos transgénicos "combinados"). Por ejemplo, las semillas tienen la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida y al mismo tiempo ser tolerantes al glifosato.

Se debe entender que el término "cultivos" también incluye aquellos cultivos que se obtienen mediante métodos convencionales de cultivo selectivo o ingeniería genética y que contienen los denominados rasgos externos (p. ej., una mayor estabilidad de almacenamiento, mayor valor nutricional y mejor sabor).

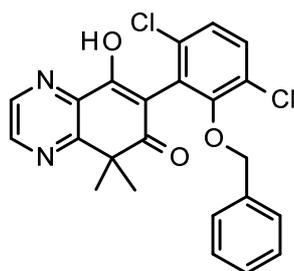
Otras plantas útiles incluyen pasto, por ejemplo, en campos de golf, praderas, parques y arcenes, o cultivado comercialmente para el césped, y plantas ornamentales tales como flores o arbustos.

Los compuestos de fórmula I y composiciones de la invención típicamente se pueden usar para controlar una amplia variedad de especies de malezas dicotiledóneas y monocotiledóneas. Los ejemplos de especies monocotiledóneas que pueden controlarse típicamente incluyen *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi* y *Sorghum bicolor*. Los ejemplos de especies dicotiledóneas que pueden controlarse incluyen *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euforbia heterophylla*, *Galium aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum convolvulus*, *Sida spinosa*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Veronica persica* y *Xanthium strumarium*. Las malezas también pueden incluir plantas que pueden considerarse plantas de cultivo pero que crecen en un área que no es de cultivo ("escapes") o que emergen de una semilla remanente de una plantación previa de un cultivo diferente ("voluntarios"). Tales voluntarios o escapes pueden ser tolerantes a otros herbicidas determinados.

A continuación se ilustrarán diversos aspectos y realizaciones de la presente invención más detalladamente a modo de ejemplo. Se apreciará que podrán modificarse detalles sin alejarse del alcance de la invención.

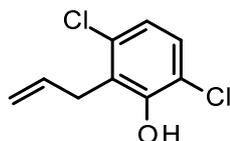
## EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

### Ejemplo 1 Preparación de 7-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)-8-hidroxi-5,5-dimetil-quinoxalin-6-ona



#### 1.1 2-Alil-3,6-dicloro-fenol

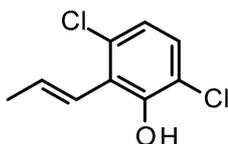
Una mezcla de 2-aliloxi-1,4-dicloro-benceno (1.0 g, 4.9 mmol) y DMF (0.1 mL) se calentó a una temperatura externa de 220 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar 2-alil-3,6-dicloro-fenol como un aceite marrón (0.99 g, 99 %).



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>: 7.18-7.08 (m, 1H) 6.95-6.85 (m, 1H) 6.02-5.84 (m, 1H) 5.71 (s, 1H) 5.14-4.99 (m, 2H) 3.59 (dt, 2H).

#### 1.2 3,6-Dicloro-2-[(E)-prop-1-enil]fenol

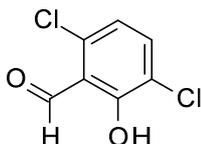
Se agregó *tert*-butóxido de potasio (43.6 g, 369 mmol) a una solución de 2-*alil*-3,6-dicloro-fenol (30.0 g, 148 mmol) en dimetilsulfóxido (150 mL) y la mezcla se calentó a 56 °C (temperatura interna) durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se vertió en una solución acuosa de HCl (150 mL, 2.0 M) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se adicionalmente acidificó hasta un pH de 1 mediante la adición de una solución acuosa de HCl (100 mL, 2.0 M) seguido de HCl conc. (10 mL). La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 3,6-dicloro-2-[(*E*)-prop-1-enil]fenol (27.8 g, 93%) como un sólido blanco.



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>: 7.11 (d, 1H) 6.92 (d, 1H) 6.58-6.44 (m, 2H) 5.93 (s, 1H) 1.98 (d, 3H).

### 1.3 3,6-Dicloro-2-hidroxi-benzaldehído

Una solución de 3,6-dicloro-2-[(*E*)-prop-1-enil]fenol (22.0 g, 108 mmol) en una mezcla de diclorometano (210 mL) y metanol (100 mL) en un recipiente de 3 cuellos se enfrió a -78 °C. Se insufló ozono a través de la solución durante 4 horas. Se insufló aire a través de la solución durante 10 minutos. La insuflación de gas a través de la solución se detuvo y se agregó sulfuro de dimetilo (59.7 mL, 813 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante recristalización a partir de etanol para proporcionar 3,6-dicloro-2-hidroxi-benzaldehído (7.03 g, 34%) como un sólido amarillo.

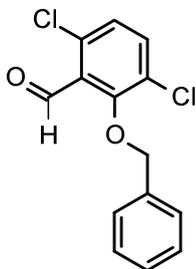


20

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>: 12.44 (s, 1H) 10.40 (s, 1H) 7.53 (d, 1H) 6.95 (d, 1H).

### 1.4 2-Benciloxi-3,6-dicloro-benzaldehído

Se agregó bromuro de bencilo (1.60 mL, 14.1 mmol) a una suspensión de 3,6-dicloro-2-hidroxi-benzaldehído (2.45 g, 12.8 mmol) y carbonato de potasio (1.95 g, 14.1 mmol) en una mezcla de acetona (64 mL) y *N,N*-dimetilformamida (20 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 2-benciloxi-3,6-dicloro-benzaldehído (2.84 g, 79%) como un sólido amarillo claro.

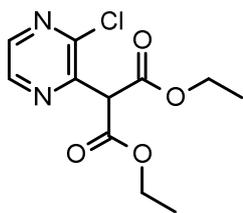


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>: 10.33 (s, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.52 (dd, 2H) 7.47-7.36 (m, 3H) 7.23 (d, 1H) 5.11 (s, 2H).

### 1.5 Dietil 2-(3-cloropirazin-2-il)propanodioato

Se agregó malonato de dietilo (25.4 mL, 167 mmol) a una suspensión de 2,3-dicloropirazina (10.0 g, 67.1 mmol) y carbonato de potasio (23.1 g, 167 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 8 horas y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 2-(3-cloropirazin-2-il)propanodioato de dietilo (12.9 g, 71%).

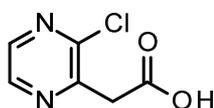
35



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.30 (c, 4H), 1.30 (t, 6H).

### 1.6 Ácido 2-(3-cloropirazin-2-il)acético

5 Una solución acuosa de NaOH (100 mL, 2.0 M) se agregó a una solución de 2-(3-cloropirazin-2-il)propanodioato de dietilo (10.0 g) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se vertió en una solución acuosa de HCl (150 mL, 1.0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante trituración con  $\text{Et}_2\text{O}$  para proporcionar ácido 2-(3-cloropirazin-2-il) acético (4.35 g, 69 %) como un sólido blanco.

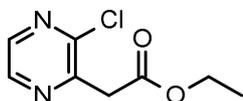


10

$(\text{M}-\text{H})^- = 171 \text{ m/z}$

### 1.7 2-(3-cloropirazin-2-il)acetato de etilo

15 Se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) a una solución de ácido (3-cloropirazin-2-il)- acético (2.00 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó etanol (20 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 2-(3-cloropirazin-2-il)acetato de etilo (1.93 g, 83%).

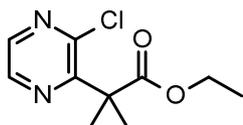


$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.20 (c, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.30 (t, 3H).

### 1.8 Etil 2-(3-cloropirazin-2-il)-2-metil-propanoato

20 Una solución de hexametildisilazida de litio (7.50 mL, 1.0 M en THF, 7.50 mmol) se agregó a una solución de 2-(3-cloropirazin-2-il)acetato de etilo (1.00 g, 4.98 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 5 °C. Se agregó yoduro de metilo (0.37 mL, 5.98 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se agregó una segunda porción de hexametildisilazida de litio (7.50 mL, 1.0 M en THF, 7.50 mmol). Se agregó yoduro de metilo (0.37 mL, 5.98 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl (10 mL, 1.0 M) y posteriormente se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 2-(3-cloropirazin-2-il)-2-metil-propanoato de etilo (0.70 g, 61%).

25



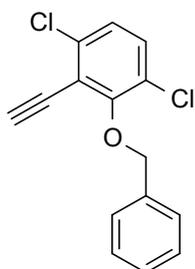
30  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.19 (t,  $J=7.04$ , 3H).

### 1.9 2-benciloxi-1,4-dicloro-3-etinil-benceno

A una suspensión agitada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.40 g, 53.4 mmol) en acetonitrilo (250 mL) se agregó azida de tosilo (4.22 g, 3.3 mL, 21.4 mmol) por goteo. Se agregó 1-dimetoxifosforilpropan-2-ona [Número CAS: 4202-14-6] (3.60 g, 3.0 mL, 21.4 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C y se agregó por

goteo una solución de 2-Benciloxi-3,6-dicloro-benzaldehído (5.0 g, 17.8 mmol) en MeOH (100mL). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h.

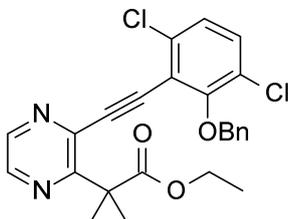
- 5 La mezcla se evaporó a sequedad y se repartió entre agua y acetato de etilo. Los orgánicos se conservaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para proporcionar producto en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó 2-benciloxi-1,4-dicloro-3-etinil-benceno (2.2 g, 45 %).



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 7.55 (d,  $J=7.0$ , 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.14 (d,  $J=8.7$ , 1H), 5.14 (s, 2H), 3.64 (s, 1H).

10 **1.10 2-[3-[2-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)etinil]pirazin-2-il]-2-metil-propanoato de etilo**

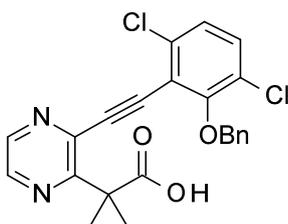
- Una mezcla de 2-(3-cloropirazin-2-il)-2-metil-propanoato de etilo (810 mg, 3.54 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.5 g, 10.62 mmol) y acetonitrilo (10 mL) se desgasificó con argón durante 15 min. Se agregaron  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (130 mg, 0.177 mmol) y Xantfos (154 mg, 0.266 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente con argón durante 15 min. Se agregó 2-benciloxi-1,4-dicloro-3-etinil-benceno (1.47 g, 5.31 mmol) y la reacción se calentó a una temperatura entre 80°C y 85°C durante 18 h bajo atmósfera de argón. La reacción se siguió mediante TLC y se observó consumición del alquino. La mezcla se filtró para eliminar sólidos y se evaporó a sequedad para obtener un producto bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó 2-[3-[2-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)etinil]pirazin-2-il]-2-metil-propanoato de etilo (351 mg, 22 %).



- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 8.51-8.48 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.35 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.1 (d,  $J=8.64$ , 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.02 (t,  $J=7.12$ , 3H).

**1.11 Ácido 2-[3-[2-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)etinil]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico**

- 25 A una solución agitada de 2-[3-[2-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)etinil]pirazin-2-il]-2-metil-propanoato de etilo (450 mg, 95.87 mmol) en etanol (4 mL) se agregó NaOH 4M (2 mL) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h. El etanol se evaporó bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua, se acidificó hasta un pH de 1 con HCl 2M y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para obtener producto en bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó ácido 2-[3-[2-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)etinil]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico (180 mg, 43 %) como un sólido blancuzco.

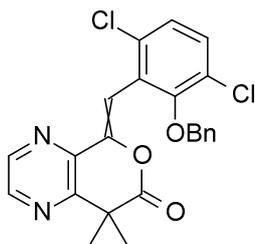


30

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 12.59 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.46 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.33-7.32 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 1.64 (s, 6H).

### 1.12 5-[(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)metileno]-8,8-dimetil-pirano[3,4-b]pirazin-7-ona

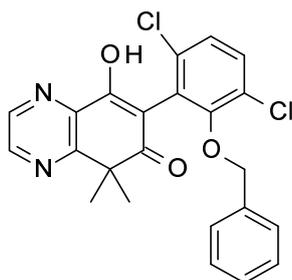
5 Una solución agitada de ácido 2-[3-[2-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)etil]pirazin-2-il]-2-metil-propanoico (40 mg, 0.091 mmol) en diclorometano (1 mL) se desgasificó con argón y posteriormente se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 mg, 0.0217 mmol) y AuCl (4 mg, 0.017 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis mediante TLC indicó que el material de partida se había consumido y se evaporó la mezcla de reacción a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó 5-[(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)metileno]-8,8-dimetil-pirano[3,4-b]pirazin-7-ona (18 mg, 45 %, E/Z no se determinó la geometría).



10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 8.76-8.75 (m, 2H), 7.60 (d,  $J=8.8$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.7$ , 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.46 (s, 6H).

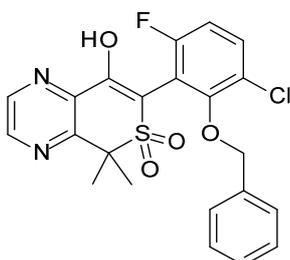
### 1.13 7-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)-8-hidroxi-5,5-dimetil-quinoxalin-6-ona

15 A una solución agitada de 5-[(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)metileno]-8,8-dimetil-pirano[3,4-b]pirazin-7-ona (150 mg, 0.34 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregaron tamices moleculares en polvo secos y posteriormente trietilamina (103 mg, 142  $\mu\text{L}$ , 1.02 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se agregó cianohidrino de acetona (17.4 mg, 19  $\mu\text{L}$ , 0.204 mmol) y la mezcla se calentó a 50  $^\circ\text{C}$  durante 24 h. La masa de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetonitrilo (10 mL) y los sólidos se eliminaron por filtración. La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y ácido cítrico acuoso 10 %p/v. Se separó la capa orgánica y se conservó, y la capa acuosa se volvió a extraer. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo bruto. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó una goma rica en el compuesto del título que se trituró con 10 %v/v acetato de etilo en hexano para obtener 7-(2-benciloxi-3,6-dicloro-fenil)-8-hidroxi-5,5-dimetil-quinoxalin-6-ona (40 mg, 20 %) como un sólido blancuzco.



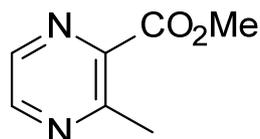
25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$ : 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.39 (d,  $J=8.6$ , 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.08-7.07 (m, 3H), 4.97 (d,  $J=11.4$ , 1H), 4.86 (d,  $J=11.7$ , 1H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

### Ejemplo 2 Preparación de 7-(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-6,6-dioxo-tiopirano[3,4-b]pirazin-8-ol



**2.1 3-metilpirazina-2-carboxilato de metilo**

5 A una suspensión fría de ácido 3-metilpirazina-2-carboxílico (5.00 g, 36.2 mmol) en metanol (127 mL) se agregó lentamente ácido sulfúrico concentrado (13.5 g, 7.34 mL, 127 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después de este tiempo, el análisis LC/MS mostró solo un único pico, con una masa correspondiente al producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH 2N sobrante acuoso. La capa orgánica se conservó y la capa acuosa se volvió a extraer con 2 porciones adicionales de diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el éster deseado (3.7 g, 67 %) como un sólido amarillo. El producto se usó sin purificación adicional en reacciones posteriores.

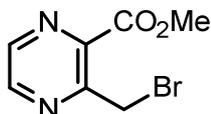


10

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

**2.2 3-(bromometil)pirazina-2-carboxilato de metilo**

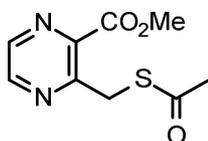
15 A una suspensión agitada de 3-metilpirazina-2-carboxilato de metilo (3.6 g, 24 mmol) en benzotrifluoruro (71 mL) se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (3.7 g, 13 mmol) y 2,2'-azodiisobutironitrilo [AIBN] (0.39 g, 0.34 mL, 2.4 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se observó mediante LC/MS. Después de 4 h, el análisis LC/MS mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se dejó enfriar y posteriormente se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar el bromuro deseado (3.6 g, 16 mmol, 66 %) como un aceite amarillo.



20 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.72 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 3H).

**2.3 3-(acetilsulfanilmetil)pirazina-2-carboxilato de metilo**

25 A una solución agitada de 3-(bromometil)pirazina-2-carboxilato de metilo (3.6 g, 16 mmol) en acetona (47 mL) se agregó tioacetato de potasio (2.2 g, 19 mmol). Al agregarse, se formó una suspensión beige. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Después de este tiempo, la reacción era marrón oscura. El análisis LC/MS mostró la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con diclorometano, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el tioéster deseado (3.5 g, 15 mmol, 99 %) como un aceite marrón. El producto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.



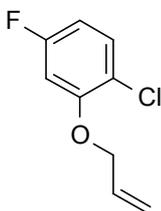
30 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δH = 8.69 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 3H).

**2.4 2-aliloxi-1-cloro-4-fluoro-benceno**

35 Una solución de 2-cloro-5-fluoro-fenol (100 g, 682 mmol) en acetona (100 mL) se agregó mediante un embudo de goteo a una suspensión agitada de carbonato de potasio (105 g, 751 mmol) en acetona (1.0 L) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min se calentó hasta 50 °C. Una solución de bromuro de alilo (90.8 g, 65.0 mL, 751 mmol) en acetona (100 mL) se agregó mediante un embudo de goteo durante 30 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h.

El análisis GC/MS indicó la consunción completa de 2-cloro-5-fluoro-fenol. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Los sólidos se eliminaron por filtración, se lavaron con acetona, y los licores se

concentraron al vacío para proporcionar un aceite anaranjado en bruto (126.9 g). La mezcla en bruto se purificó mediante destilación al vacío para proporcionar 2-aliloxi-1-cloro-4-fluoro-benceno (108.0 g, 579 mmol, 84.8 %) como aceite incoloro.



5  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ H: 7.31 (dd, J = 8.7 y 6.0, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.06 (tdd, J = 17.3, 10.5 y 5.1, 1H), 5.49 (cd, J = 17.3, 1.6, 1H), 5.35 (cd, J = 10.6, 1.4, 1H), 4.60 (td, J = 5.1 y 1.5, 2H).

### 2.5 2-alil-6-cloro-3-fluoro-fenol

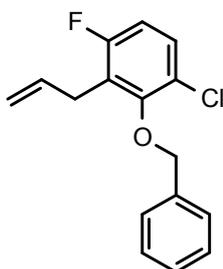
10 Se calentó 2-aliloxi-1-cloro-4-fluoro-benceno (111 g, 595 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (222 mL) a 190 °C (temperatura externa) durante 18 h detrás de un protector. El análisis GC/MS indicó la formación del producto deseado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con EtOAc (300 mL). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con agua (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL). Los extractos orgánicos se separaron y posteriormente se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite negro (132 g). El material se disolvió en una solución acuosa de NaOH (300 mL, 2.0 M) y posteriormente se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 200 mL). La capa acuosa se conservó y se acidificó hasta un pH de 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (80 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite negro (109 g). El análisis  $^1\text{H}$  RMN mostró una mezcla 10:1 de 2-alil-6-cloro-3-fluoro-fenol : 4-alil-2-cloro-5-fluoro-fenol. El material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

15  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ H = 7.16 (1 H, dd, J = 8.9 y 5.7), 6.64 (1 H, t, J = 8.8), 5.96 (1 H, ddt, J = 16.8, 10.4 y 6.2), 5.70 (1 H, d, J = 1.3), 5.16-4.99 (2 H, m), 3.46 (2 H, dd, J = 6.2 y 1.5).

### 2.6 3-alil-2-benciloxi-1-cloro-4-fluoro-benceno

Se agregó bromuro de bencilo (2.6 g, 1.8 mL, 15 mmol) a una suspensión de 2-alil-6-cloro-3-fluoro-fenol (2.5 g, 13 mmol) y carbonato de potasio (2.1 g, 15 mmol) en acetona (27 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h.

25 Después de este tiempo, el análisis mediante TLC indicó que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar 3-alil-2-benciloxi-1-cloro-4-fluoro-benceno (2.5 g, 9.0 mmol, 67 %) como aceite incoloro.

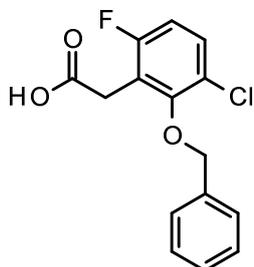


30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.84 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.93 (ddt, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 4H), 3.45 - 3.34 (m, 2H).

### 2.7 Ácido 2-(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)acético

35 Se agregó cloruro de rutenio (III) (0.13 g, 0.64 mmol) a una solución de 3-alil-2-benciloxi-1-cloro-4-fluoro-benceno (8.9 g, 32 mmol) en una mezcla de agua (96 mL), acetonitrilo (64 mL) y acetato de etilo (64 mL). Se agregó periodato de sodio (34 g, 160 mmol) en porciones (9 porciones) durante un periodo de 30 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 25 °C. El análisis LC/MS mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se agregó una solución de sodio metabisulfito (61 g, 320 mmol) en agua (100 mL) por goteo durante 1 h manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La prueba almidón-yoduro para oxidantes resultó negativa. La mezcla se separó por fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se pasaron a través una frita hidrófoba y se concentraron al vacío

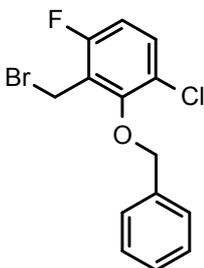
para proporcionar un sólido marrón (9.171 g). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar un sólido blanco (4.94 g). El material se recrystalizó a partir de diclorometano - isohexano para proporcionar el ácido carboxílico deseado (4.199 g, 14.25 mmol, 44 %) como un sólido blanco.



5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta\text{H} = 7.49\text{-}7.31$  (6 H, m), 6.88 (1 H, t,  $J = 8.7$ ), 5.05 (2 H, s), 3.68 (2 H, d,  $J = 1.6$ ).

### 2.8 2-benciloxi-3-(bromometil)-1-cloro-4-fluoro-benceno

A una solución agitada fría de ácido 2-(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)acético (1.3 g, 4.4 mmol) en diclorometano (70 ml) se agregó cloruro de oxalilo (3.8 ml, 44 mmol) y una gota de *N,N*-dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la reacción se había completado, la mezcla se evaporó al vacío.  
 10 El recipiente que contenía el residuo se cubrió completamente con papel de aluminio para bloquear la luz. Se agregó bromotriclorometano (50 ml) seguido de sal de 2-mercapto-piridina-1-óxido de sodio (658 mg, 4.4 mmol) a la masa de reacción en la oscuridad y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se abrió a la luz y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La masa se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , posteriormente se concentró bajo presión reducida para  
 15 proporcionar el bromuro deseado (0.69 g, 48 %) como un sólido rojo profundo.

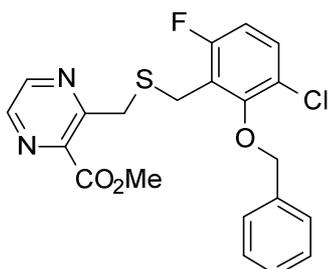


$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.59 - 7.53$  (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 6.88 (t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.52 (d,  $J=1.6$  Hz, 2H).

### 2.9 3-[(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)metilsulfanilmetil]pirazina-2-carboxilato de metilo

20 A una solución agitada de 3-(acetilsulfanilmetil)pirazina-2-carboxilato de metilo (1.1 g, 4.9 mmol) en metanol (44 mL) se agregó carbonato de potasio (1.3 g, 9.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó 2-benciloxi-3-(bromometil)-1-cloro-4-fluoro-benceno (1.8 g, 5.3 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 3 días.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el metanol. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó el sulfuro deseado (0.76 g, 1.8 mmol, 36 %) como un aceite anaranjado.

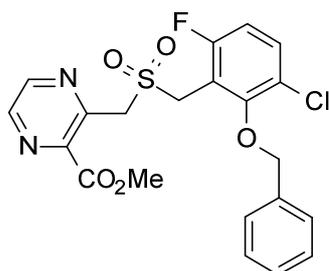


<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δH = 8.54-8.49 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 5H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 6.82 (t, J=8.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 3H), 3.83 (d, J=1.5 Hz, 2H).

### 2.10 3-[(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)metilsulfonilmetil]pirazina-2-carboxilato de metilo

5 A una solución agitada de 3-[(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)metilsulfonilmetil]pirazina-2-carboxilato de metilo (0.76 g, 1.8 mmol) en diclorometano (19 mL) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico [mCPBA] (0.91 g, 3.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h.

10 La reacción se inactivó mediante la adición de solución de carbonato de hidrógeno y sodio acuosa saturada y solución de tiosulfato de sodio saturado y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de este tiempo las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 2 porciones adicionales de diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar la sulfona deseada (0.80 g, 1.7 mmol, 98%) como un aceite amarillo. El producto se usó sin purificación adicional en reacciones posteriores.

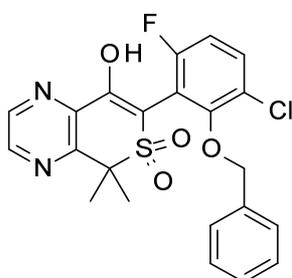


<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.67 - 8.59 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 6H), 6.94 (t, J=8.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 4H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).

### 15 2.11 7-(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-6,6-dioxo-tioperano[3,4-b]pirazin-8-ol

20 A una solución de 3-[(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)metilsulfonilmetil]pirazina-2-carboxilato de metilo (0.80 g, 1.7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6.9 mL) enfriada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó solución de terc-butóxido de potasio (1.7 mL, 1.7 mmol, 1.0M en tetrahidrofurano) por goteo. La mezcla de reacción se tornó gradualmente amarilla y posteriormente anaranjada/marrón. La reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min antes de la adición de yodometano (0.25 g, 0.11 mL, 1.7 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h adicional. Después de este tiempo, el análisis LC/MS mostró que había ocurrido mono-metilación. Se agregó solución adicional de terc-butóxido de potasio (1.7 mL, 1.7 mmol, 1.0M en tetrahidrofurano), y la reacción se agitó durante 20 min. Se agregó yodometano (0.25 g, 0.11 mL, 1.7 mmol) y la reacción agitó a 0°C durante 1 h. Se retiró el enfriamiento y la mezcla se agitó durante 17 h adicionales a temperatura ambiente.

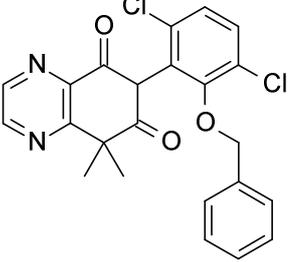
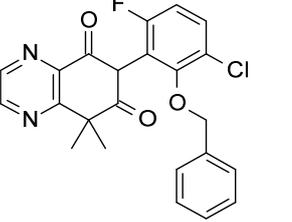
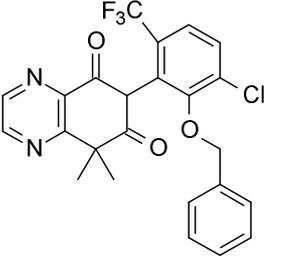
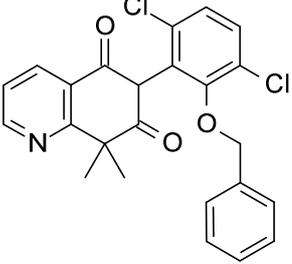
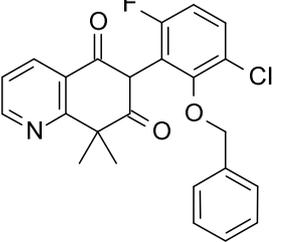
25 Se agregó solución adicional de terc-butóxido de potasio (2.1 mL, 2.1 mmol, 1.0M en tetrahidrofurano) y la reacción agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Después de este tiempo, el análisis LC/MS sugirió la formación del producto dimetilado ciclado deseado. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar un residuo anaranjado. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna proporcionó 7-(2-benciloxi-3-cloro-6-fluoro-fenil)-5,5-dimetil-6,6-dioxo-tioperano[3,4-b]pirazin-8-ol (0.27 g, 0.59 mmol, 34 %) como un sólido amarillo.

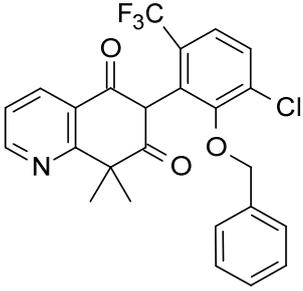
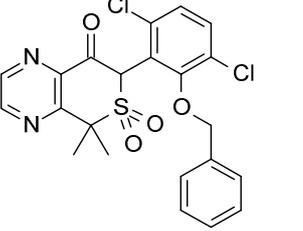
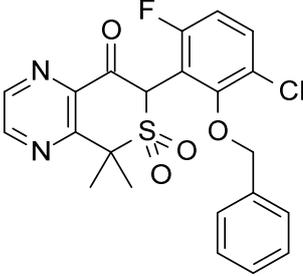
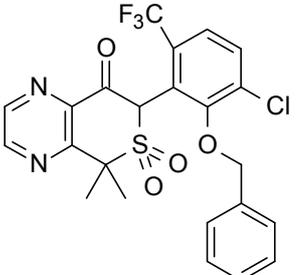
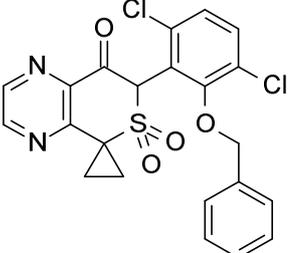


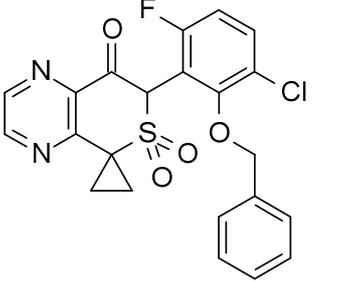
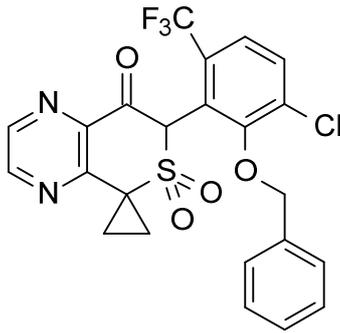
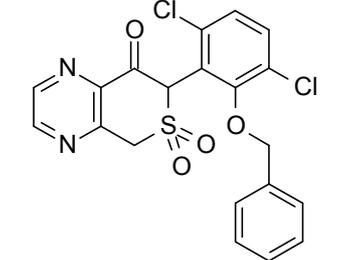
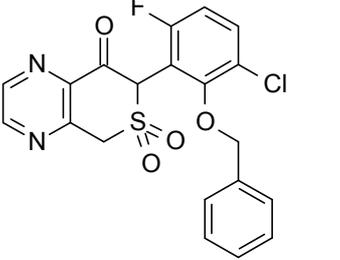
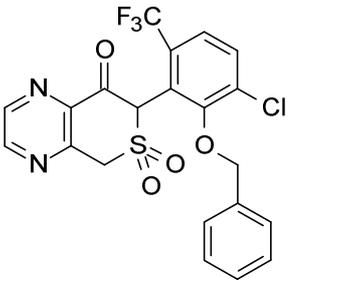
<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J=24.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.9, 8.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.4, 7.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 3H), 1.80 (s, 3H).

35 La tabla 1 que figura a continuación proporciona 15 Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) de la invención.

TABLA 1

Compuesto N.º	Fórmula estructural	Detalles <sup>1</sup> H RMN
1.01		(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) H ppm: 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.6, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.08-7.07 (m, 3H), 4.97 (d, J=11.5, 1H), 4.86 (d, J=11.5, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).
1.02		(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) H ppm: 8.72 (d, 1H), 8.56 (s a, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).
1.03		
1.04		
1.05		

1.06		
1.07		<p>(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δH ppm: 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).</p>
1.08		<p>(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) H ppm: 8.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J=24.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.9, 8.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.4, 7.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 6.99 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 3H), 1.80 (s, 3H).</p>
1.09		
1.10		<p>(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δH ppm: 8.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=2.8, 6.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 5.27 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.04 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H).</p>

1.11		
1.12		
1.13		(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δH ppm: 8.74 - 8.58 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 5.25 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J=16.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J=16.1 Hz, 1H).
1.14		
1.15		

**EJEMPLOS BIOLÓGICOS****B1 Eficacia post-brote**

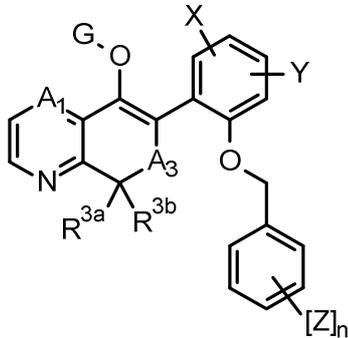
5 Las semillas de una variedad de especies de ensayo se siembran en suelo estándar en macetas:- *Solanum nigrum* (SOLNI), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Lolium perenne* (LOLPE). Después de 8 días de cultivo (post-brote) en condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se pulverizan con una solución de pulverización acuosa derivada de la formulación de la técnica ingrediente activo en solución de acetona/agua (50:50) que contiene Tween 20 0.5% (monolaurato de polioxietileno sorbitan, CAS RN 9005-64-5). Los compuestos se aplican a 1000 g/ha y 250 g/ha. Posteriormente, las plantas de ensayo se cultivan en un invernadero de cristal en condiciones controladas (a 24/16 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad) y se riegan dos veces al día. Después de 13 días, el estudio se evalúa con el fin de determinar el porcentaje de daño provocado en la planta. Las actividades biológicas se muestran a continuación en Tabla B1, en una escala de 5 puntos (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3=40-59%; 2=20-39%; 1=0-19%).

**Tabla B1 Control de especies de malezas por compuestos de fórmula (I) después de la aplicación de post-brote a una tasa de 1000 g/Ha**

Compuesto	Tasa de aplicación (g/Ha)	SOLNI	AMARE	SETFA	ECHCG	IPOHE	LOLPE
1.01	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	5	5	5
1.02	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	5	5	5
1.08	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	4	5	5
1.13	1000	5	5	5	5	5	5
	250	5	5	5	5	5	5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal o N-óxido del mismo;

donde A<sub>1</sub> es CR<sup>1</sup> o N;

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>, alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>tio, halógeno, ciano, o hidroxilo;

A<sub>3</sub> es C(O) o S(O)<sub>2</sub>;

G es hidrógeno, o C(O)R<sup>6</sup>;

X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, o halógeno;

10 n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

cada Z es independientemente alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, o halógeno;

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub></sub>-alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub></sub>, alqueno<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>, haloalqueno<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>, alquino<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>, haloalquino<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub></sub>, cicloalquil<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub></sub>-alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>, heterociclilo, heterociclil-alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub></sub>, o alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub></sub>carbonilo-; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico de 3- a 10-miembros o un anillo heterocíclico de 4- a 10-miembros;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub></sub>, alqueno<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub></sub>, alquino<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub></sub>, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub></sub>-S-, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>9</sup>;

20 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos pueden ser un anillo morfolinilo; y,

R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalqui<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub> y haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>; y

con la condición de que cuando A<sub>1</sub> es CR<sup>1</sup>, A<sub>3</sub> es C(O).

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde G es hidrógeno, o C(O)R<sup>6</sup> donde R<sup>6</sup> es isopropilo, *tert*-butilo, metilo, etilo, propargilo o metoxi.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub></sub> o alquino<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde X es alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, o halógeno, y es *orto* con respecto al grupo funcional bi-cíclico.

30 5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde Y es alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, o halógeno, y es *orto* con respecto al grupo funcional benciloxi.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde A<sub>3</sub> es C(O).

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde A<sub>3</sub> es S(O)<sub>2</sub>.

35 8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alquilo y alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde n es 0, 1 o 2.
10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde cada Z se selecciona independientemente de halógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, y trifluorometoxi.
- 5 11. Una composición herbicida que comprende un compuesto herbicida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un adyuvante de formulación agriculturalmente aceptable.
12. Una composición herbicida de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además al menos un pesticida adicional.
- 10 13. Un método para controlar el crecimiento de plantas no deseadas, que comprende la aplicación de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición herbicida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, a las plantas no deseadas o al locus de estas.
14. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como un herbicida.