(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 342 624**

(51) Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01) ***C07D 241/18*** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) ***C07D 409/06*** (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01) ***A01N 37/46*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07703628 .3**
(96) Fecha de presentación : **04.01.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1971581**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

(54) Título: **Compuestos de piperazina con efecto herbicida.**

(30) Prioridad: **05.01.2006 EP 06000185**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **09.07.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **09.07.2010**

(73) Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

(72) Inventor/es: **Hupe, Eike;**
Zagar, Cyrill;
Witschel, Matthias;
Kühn, Toralf;
Moberg, William Karl;
Parra Rapado, Liliana;
Stelzer, Frank;
Vescovi, Andrea;
Reinhard, Robert;
Sievernich, Bernd;
Grossmann, Klaus y
Ehrhardt, Thomas

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

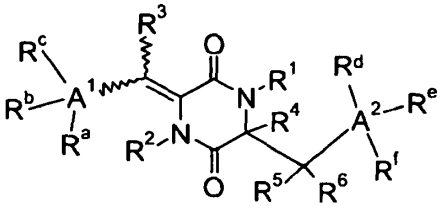
ES 2 342 624 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperazina con efecto herbicida.

La presente invención se refiere al empleo de los compuestos de piperazina de la fórmula I



(I)

o de las sales que pueden ser empleadas en agricultura de compuestos de piperazina de la fórmula I como herbicidas, teniendo las variables en la fórmula I los siguientes significados:

R^1 y R^2 significan, de manera independiente entre sí

ciano, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; o

significan COR^{21}, donde

R^{21} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_3-C_6-alquenilamino, C_3-C_6-alquinilamino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_1-C_6-alcoxi)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, fenilo, fenilamino, fenoxi, naftilo o heterociclilo; o

significan $NR^{22}R^{23}$, donde

R^{22} y R^{23} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo o C_1-C_6-alquilcarbonilo; o

significan OR^{24}, donde

R^{24} significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo; o

significan SO_2R^{25}, donde

R^{25} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes de R^1 y R^2 y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi;

y, además, R^1 puede significar hidrógeno;

R^3 significa hidrógeno, halógeno, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; o un resto COR^{26}, $NR^{27}R^{28}$, OR^{29}, SO_2R^{30} o $N(OR^{31})R^{32}$, donde

R^{26} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_3-C_6-alquenilamino, C_3-C_6-alquinilamino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_1-C_6-alcoxi)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, fenilo, fenilamino, fenoxi, naftilo o heterociclilo;

R^{27} y R^{28} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, arilo o heteroarilo;

R^{29} significa C_1-C_6-alquilo;

R^{30} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

R^{31} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo;

R^{32} significa C_1-C_6-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo;

pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes de R^3 o bien R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31} y R^{32} y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi;

R^4, R^5, R^6 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, hidroxi, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas citadas de los substituyentes de R^4, R^5 o R^6 y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil] aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi;

A^1 significa arilo o heteroarilo;

A^2 significa arilo o heteroarilo, con excepción de indolilo;

R^a significa halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_4-C_{10}-alcadienilo, C_2-C_6-alquinilo, [tri-(C_1-C_6)-alquilsilil]-(C_2-C_6)-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquilsulfinilo, arilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, fenil-(C_2-C_6)-alquenilo, fenilsulfonil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo o fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo,

$Z^1P(O)(OR^9)_2$, $Z^2B(OR^{10})_2$, donde

R^9 y R^{10} significan, respectivamente, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo y R^{10} en $Z^2B(OR^{10})_2$ pueden formar conjuntamente una cadena C_2-C_4-alquileno; o

Z^3COR^{11}, donde

R^{11} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_1-C_6-alcoxiamino, [di-(C_1-C_6)-alcoxi]amino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, C_1-C_6-alquilaminosulfonilamino, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilamino, C_3-C_6-alquenilamino, C_3-C_6-alquinilamino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_1-C_6-alcoxi)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo; o

$Z^4NR^{12}R^{13}$, donde

R^{12} y R^{13} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_3-C_6-cicloalquilcarbonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]carbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilaminosulfonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilo, fenilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo o heterociclilcarbonilo; o

$Z^5CH{=}N\text{-}O\text{-}R^{14}$, donde

R^{14} significa hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

Z^6OR^{15}, donde

R^{15} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, [di-(C_1-C_6)-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo; o

$Z^7SO_2R^{16}$, donde

R^{16} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo; y donde

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7 significan, de manera independiente entre sí, un enlace $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH(R^{17})-$, $-S-CH(R^{18})-$, $-S(O)-CH(R^{19})-$ o $-SO_2CH(R^{20})-$, y donde R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; y

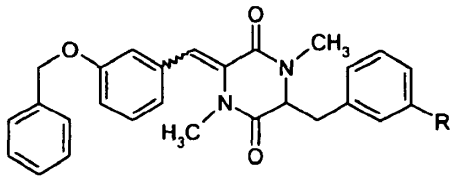
pudiendo estar parcial o completamente halogenadas la partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas del substituyente R^a y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-halógenoalcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil] aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi; y

R^b, R^c, R^d, R^e y R^f significan respectivamente, de manera independiente entre sí, hidrógeno o presentan uno de los significados indicados para R^a; y

pudiendo significar dos restos R^a, R^b o R^c, enlazados sobre átomos contiguos del anillo de A^1, o pudiendo significar dos restos R^d, R^e o R^f, enlazados sobre átomos contiguos del anillo de A^2, también C_3-C_6-alquileno lineal, que puede estar halogenado parcial o completamente y que puede portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi, pudiendo estar reemplazado un grupo CH_2 en C_3-C_6-alquileno por un grupo carbonilo, por un grupo tiocarbonilo o por un grupo sulfonilo y pudiendo estar reemplazados uno o dos grupos CH_2, no contiguos, en C_3-C_6-alquileno, respectivamente por oxígeno, por azufre o por un grupo NR^{34}, presentando R^{34} uno de los significados que han sido indicados para R^{12}.

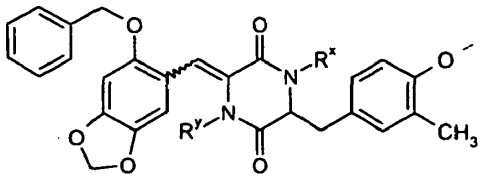
Las taxtominas A y B, que son producidas por el fitopatógeno S. scabies (King R. R. *et al.*, J. Agric. Food Chem. (1992) 40, 834-837) están constituidas por productos naturales con un anillo central de piperazina-2,5-diona, que porta en la posición 3 un resto de 4-nitro-indol-3-ilmetilo y que porta en la posición 2 un resto de bencilo, que está substituido en caso dado por OH. Como consecuencia de su efecto dañino para las plantas se ha ensayado también la posibilidad de aplicación de esta clase de compuestos como herbicidas (King R. R. *et al.*, J. Agric. Food Chem. (2001) 49, 2298-2301).

Los autores J. Gelin *et al.*, J. Org. Chem. 58; 1993, páginas 3473-3475, y J. Moyroud *et al.*, Tetrahedron 52, 1996, páginas 8525-8543 describen derivados de dehidrotaxtomina en el marco de las investigaciones de síntesis para llevar a cabo la obtención de la taxtomina A y B. Entre otros se describen los compuestos de la fórmula



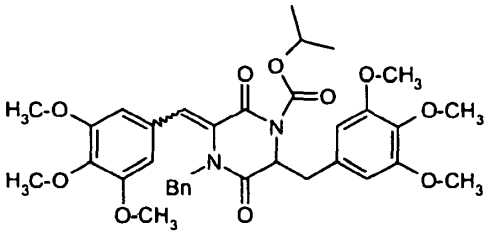
en la que R significa hidrógeno o NO_2.

Los autores N. Saito *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1997, páginas 53-69 describen, entre otros, los compuestos de la fórmula

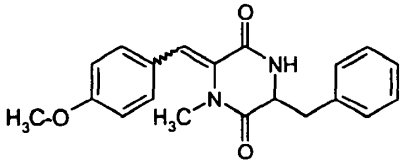


en la que R^y significa hidrógeno o bencilo y R^x significa hidrógeno, acetilo o isopropiloxicarbonilo, como precursores para llevar a cabo la obtención de ecteinascidinas.

Los autores Z.Z. Liu *et al.*, Chinese Chem. Lett. 13(8) 2002, páginas 701-704 describen, en el marco de las investigaciones de síntesis para llevar a cabo la obtención de la ftalascidina, un producto intermedio de la fórmula siguiente, en la que Bn significa bencilo:



Los autores J. Bryans *et al.*, Journal of Antibiotics 49(10), 1996, páginas 1014-1021 describen el compuesto de la fórmula:



Las publicaciones WO 99/48889, WO 01/53290 y WO 2005/011699 describen compuestos de 2,5-dicetopiperazina, que presentan en la posición 3 o respectivamente en la posición 6 un resto de 4-imidazolilo, que está enlazado a través de un grupo metileno o de un grupo metino y que presentan en la otra posición 3 o respectivamente 6 un resto de bencilo o un resto de bencilideno. Estos compuestos constituyen principios activos antitumorales.

Una tarea de la presente invención consiste en la puesta a disposición de compuestos con efecto herbicida. De manera especial, deben ser puestos a disposición aquellos compuestos que presenten un elevado efecto herbicida, especialmente ya a bajas cantidades de aplicación y cuya compatibilidad frente a las plantas de cultivo sea suficiente para un empleo comercial.

Esta y otras tareas se resuelven por medio de los compuestos de la fórmula I, que han sido definidos al principio, y por medio de sus sales adecuadas en agricultura.

Por consiguiente, la presente invención se refiere al empleo de compuestos de piperazina de la fórmula general I o de las sales que pueden ser empleadas en agricultura de los compuestos de piperazina de la fórmula I, a modo de herbicidas, es decir para lucha contra las plantas dañinas.

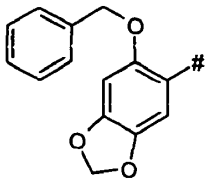
La invención se refiere así mismo a agentes, que contienen una cantidad con actividad herbicida de, al menos, un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal que puede ser empleada en agricultura de I y agentes auxiliares usuales para llevar a cabo la formulación de los agentes protectores de las plantas.

Así mismo, la invención se refiere a un procedimiento para la lucha contra el crecimiento indeseado de las plantas, según el cual se deja actuar una cantidad con actividad herbicida de, al menos, un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal que puede ser empleada en agricultura de I sobre las plantas, sobre sus semillas y/o sobre su medio ambiente.

Los compuestos de piperazina de la fórmula I son nuevos y constituyen igualmente el objeto de la presente invención,

- quedando exceptuados los compuestos de la fórmula I, en la que A^1 significa fenilo y A^2 significa 4-imidazolilo o A^1 significa 4-imidazolilo y A^2 significa fenilo,
- así mismo queda excluido el compuesto de la fórmula I, en la que R^1 significa hidrógeno y R^2 significa metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, y el grupo $A^1(R^aR^bR^c)$ significa 4-metoxifenilo y el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ significa fenilo,
- así mismo quedan excluidos los compuestos de la fórmula I, en la que A^1 significa fenilo, R^1 y R^2 significan metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, R^a significa benciloxi, que está enlazado en la posición 3, R^b y R^c significan hidrógeno, y el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ significa fenilo o 3-nitrofenilo,

- así mismo quedan excluidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 significa hidrógeno, acetilo o isopropiloxicarbonilo, R^2 significa hidrógeno o bencilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, el grupo $A^1(R^aR^bR^c)$ significa un resto de la fórmula



donde # indica el enlace con el carbono de metino, que porta R^3, y el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ significa 3-metil-4-metoxifenilo,

- así mismo queda excluido el compuesto de la fórmula I, en la que R^1 significa isopropiloxicarbonilo y R^2 significa bencilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, y los grupos $A^1(R^aR^bR^c)$ y $A^2(R^dR^eR^f)$ significan, respectivamente, 3,4,5-trimetoxifenilo.

Así mismo, la invención se refiere a procedimientos y a productos intermedios para la obtención de los compuestos de la fórmula I.

Otras formas de realización de la presente invención pueden verse en las reivindicaciones, en la descripción y en los ejemplos. Se entiende que las características del objeto de la invención, que han sido citadas precedentemente y que serán explicadas todavía a continuación, no solamente pueden ser empleadas en la combinación indicada en cada caso, sino que también pueden ser empleadas en otras combinaciones, sin abandonar el ámbito de la invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o varios centros de quiralidad, de conformidad con el cuatro de substitución, y por consiguiente se presentan entonces como mezclas de enantiómeros o como mezclas de diastereómeros. El objeto de la invención está constituido tanto por los enantiómeros puros o por los diastereómeros puros así como también por sus mezclas.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse, con respecto a su doble enlace exocíclico, en forma de isómeros E o en forma de isómeros Z. El objeto de la invención está constituido tanto por los isómeros E puros y por los isómeros Z puros así como también por sus mezclas.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse así mismo en forma de sus sales que pueden ser empleadas en agricultura, sin que tenga importancia, en general, el tipo de la sal. En general entran en consideración las sales de aquellos cationes o las sales de adición de ácido de aquellos ácidos, cuyos cationes, respectivamente cuyos aniones, no influyan negativamente sobre el efecto herbicida de los compuestos I.

Como cationes entran en consideración, de manera especial, los iones de los metales alcalinos, de manera preferente de litio, de sodio o de potasio, de los metales alcalinotérreos, de manera preferente de calcio o de magnesio, y de los metales de transición, de manera preferente de manganeso, de cobre, de cinc o de hierro. De la misma manera también puede emplearse el amonio a modo de catión, pudiendo estar reemplazados en este caso, en caso deseado, desde uno hasta cuatro átomos de hidrógeno por C_1-C_4-alquilo, por hidroxi-C_1-C_4-alquilo, por C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, por hidroxi-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, por fenilo o por bencilo, siendo preferentes amonio, dimetilamonio, diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, 2-(2-hidroxiet-1-oxi)et-1-ilamonio, di(2-hidroxiet-1-il)amonio, trimetilbencilamonio. Por otra parte entran en consideración los iones fosfonio, los iones sulfonio, preferentemente el tri(C_1-C_4-alquil)sulfonio o los iones sulfoxonio, de manera preferente el tri(C_1-C_4-alquil)sulfoxonio.

Los aniones de las sales de adición de ácido, que pueden ser empleadas, son, en primer lugar, el cloruro, el bromuro, el fluoruro, el hidrógenosulfato, el sulfato, el dihidrógenofosfato, el hidrógenofosfato, el nitrato, el hidrógenocarbonato, el carbonato, el hexaflúorsilicato, el hexaflúorfosfato, el benzoato así como los aniones de los ácidos C_1-C_4-alcanoicos, de manera preferente el formiato, el acetato, el propionato o el butirato.

Las partes orgánicas de la molécula, que han sido citadas para los substituyentes de los compuestos de conformidad con la invención, representan conceptos generales para enumeraciones individuales de los miembros individuales de los grupos. Todas las cadenas hidrocarbonadas, tales como

las partes alquilo, halógenoalquilo, así como la parte alquilo en las partes cianoalquilo, alcoxi, halógenoalcoxi, alquiltio, halógenoalquiltio, alquilsulfinilo, halógenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógenoalquil-

sulfonilo, N-alquilaminosulfonilo, N,N-dialquilaminosulfonilo, dialquilamino, N-alquilsulfonilamino, N-halógenoalquilsulfonilamino, N-alquil-N-alquilsulfonilamino, N-alquil-N-halógenoalquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, halógenoalquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, halógenoalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminotiocarbonilo, alcoxialquilo, dialcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialquilaminoalquilo, dialquilhidrazinoalquilo, alquiliminooxialquilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxiiminoalquilo, N-(alquilamino)-iminoalquilo, N-(dialquilamino)-iminoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, fenilalquenilcarbonilo, heterociclilalquenilcarbonilo, N-alcoxi-N-alquilaminocarbonilo, N-alquil-N-fenilaminocarbonilo, N-alquil-N-heterociclilaminocarbonilo, fenilalquilo, heterociclilalquilo, fenilcarbonilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, dialquilaminoalcoxicarbonilo, alcoxialcoxicarbonilo, alquenilcarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquenilaminocarbonilo, N-alquenil-N-alquilaminocarbonilo, N-alquenil-N-alcoxiaminocarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquinilaminocarbonilo, N-alquinil-N-alquilaminocarbonilo, N-alquinil-N-alcoxiaminocarbonilo, alquenilo, alquinilo, halógenoalquenilo, halógenoalquinilo y alcoxialcoxi

pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada. El prefijo con n hasta m átomos de carbono indica el correspondiente número de átomos de carbono de la unidad hidrocarbonada. En tanto en cuanto no se diga otra cosa, los substituyentes halogenados portan, de manera preferente, desde uno hasta cinco átomos de halógeno, iguales o diferentes, especialmente átomos de flúor o átomos de cloro.

El significado de halógeno es respectivamente, el de flúor, cloro, bromo o yodo.

Además significan, por ejemplo:

Alquilo así como las partes alquilo por ejemplo en alcoxi, en alquiltio, en alquilsulfinilo y en alquilsulfonilo, en alquilcarbonilo, en alquilamino, en alquilsililo, en fenilalquilo, en fenilsulfonilalquilo, en heterociclilalquilo: restos hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o de cadena ramificada con uno o varios átomos de carbono, por ejemplo con 1 hasta 2, con 1 hasta 4, o con 1 hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo C_1-C_6-alquilo tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una forma de realización de conformidad con la invención, alquilo significa grupos alquilo pequeños tales como C_1-C_4-alquilo. En otra forma de realización de conformidad con la invención, alquilo significa grupos alquilo grandes tal como C_5-C_6-alquilo.

Halógenoalquilo (que se denomina también haloalquilo): un resto alquilo tal como se ha citado precedentemente, cuyos átomos de hidrógeno están parcial o totalmente substituidos por átomos de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, flúormetilo, diflúormetilo, triflúormetilo, cloroflúormetilo, dicloroflúormetilo, clorodiflúormetilo, 2-flúoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-diflúoretilo, 2,2,2-triflúoretilo, 2-cloro-2-flúoretilo, 2-cloro-2,2-diflúoretilo, 2,2-dicloro-2-flúoretilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentaflúoretilo, 2-flúorpropilo, 3-flúorpropilo, 2,2-diflúorpropilo, 2,3-diflúorpropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-triflúorpropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentaflúorpropilo, heptaflúorpropilo, 1-(flúormetil)-2-flúoretilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-flúorbutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonaflúorbutilo.

Cicloalquilo así como las partes cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxi o en cicloalquilcarbonilo: grupos hidrocarbonados monocíclicos, saturados, con tres o más átomos de carbono, por ejemplo con 3 hasta 6 miembros en el anillo carbonado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquenilo así como las partes alquenilo por ejemplo en fenil-(C_2-C_6)-alquenilo o en alquenilamino: restos hidrocarbonados monoinsaturados, de cadena lineal o de cadena ramificada con dos o más átomos de carbono, por ejemplo con 2 hasta 4, con 2 hasta 6 o con 3 hasta 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo C_2-C_6-alquenilo tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

En una forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alquenilo tal como C_2-C_6-alquenilo. En otra forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alquenilo tales como C_3-C_6-alquenilo.

Cicloalquenilo así como las partes cicloalquenilo: grupos hidrocarbonados monocíclicos, monoinsaturados con tres o más átomos de carbono, por ejemplo con 3 hasta 6, de manera preferente con 5 hasta 6 miembros en el anillo carbonado, tal como ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-3-ilo, ciclohexen-4-ilo.

Alquinilo así como las partes alquinilo, por ejemplo en [tri-(C_1-C_6)-alquilsililo-(C_2-C_6)-alquinilo o en alquinilamino: grupos hidrocarbonados de cadena lineal o de cadena ramificada con dos o más átomos de carbono, por ejemplo con 2 hasta 4, con 2 hasta 6, o con 3 hasta 6 átomos de carbono y con uno o con dos enlaces triples en cualquier posición, sin embargo no contiguos, C_2-C_6-alquinilo tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Cicloalquinilo así como las partes cicloalquinilo: grupos hidrocarbonados monocíclicos con tres o más átomos de carbono, por ejemplo con 3 hasta 6, de manera preferente con 5 hasta 6 miembros en el anillo carbonado, y un enlace triple, tal como ciclohexin-1-ilo, ciclohexin-3-ilo, ciclohexin-4-ilo.

C_4-C_{10}-Alcadienilo: restos hidrocarbonados doblemente insaturados, de cadena lineal o de cadena ramificada con cuatro o más átomos de carbono y dos dobles enlaces en cualquier posición, pero sin embargo no contiguos, por ejemplo con 4 hasta 10 átomos de carbono y con dos dobles enlaces en cualquier posición, sin embargo no contiguos, por ejemplo 1,3-butadienilo, 1-metil-1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, penta-1,3-dien-1-ilo, hexa-1,4-dien-1-ilo, hexa-1,4-dien-3-ilo, hexa-1,4-dien-6-ilo, hexa-1,5-dien-1-ilo, hexa-1,5-dien-3-ilo, hexa-1,5-dien-4-ilo, hepta-1,4-dien-1-ilo, hepta-1,4-dien-3-ilo, hepta-1,4-dien-6-ilo, hepta-1,4-dien-7-ilo, hepta-1,5-dien-1-ilo, hepta-1,5-dien-3-ilo, hepta-1,5-dien-4-ilo, hepta-1,5-dien-7-ilo, hepta-1,6-dien-1-ilo, hepta-1,6-dien-3-ilo, hepta-1,6-dien-4-ilo, hepta-1,6-dien-5-ilo, hepta-1,6-dien-2-ilo, octa-1,4-dien-1-ilo, octa-1,4-dien-2-ilo, octa-1,4-dien-3-ilo, octa-1,4-dien-6-ilo, octa-1,4-dien-7-ilo, octa-1,5-dien-1-ilo, octa-1,5-dien-3-ilo, octa-1,5-dien-4-ilo, octa-1,5-dien-7-ilo, octa-1,6-dien-1-ilo, octa-1,6-dien-3-ilo, octa-1,6-dien-4-ilo, octa-1,6-dien-5-ilo, octa-1,6-dien-2-ilo, deca-1,4-dienilo, deca-1,5-dienilo, deca-1,6-dienilo, deca-1,7-dienilo, deca-1,8-dienilo, deca-2,5-dienilo, deca-2,6-dienilo, deca-2,7-dienilo, deca-2,8-dienilo.

Alcoxi o partes alcoxi por ejemplo en fenilalcoxi, en alcoxiamino, en alcoxicarbonilo: alquilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

En una forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alcoxi pequeños tales como C_1-C_4-alcoxi. En otra forma de realización de conformidad con la invención se utilizan grupos alcoxi grandes tales como C_5-C_6-alcoxi.

Alqueniloxi: alquenilo tal como se ha citado precedentemente, que está enlazado a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo C_3-C_6-alqueniloxi tal como 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-metileteniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 1-metil-1-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-metil-2-propeniloxi, 2-metil-2-propeniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 1-metil-1-buteniloxi, 2-metil-1-buteniloxi, 3-metil-1-buteniloxi, 1-metil-2-buteniloxi, 2-metil-2-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-metil-3-buteniloxi, 2-metil-3-buteniloxi, 3-metil-3-buteniloxi, 1,1-dimetil-2-propeniloxi, 1,2-dimetil-1-propeniloxi, 1,2-dimetil-2-propeniloxi, 1-etil-1-propeniloxi, 1-etil-2-propeniloxi, 1-hexeniloxi, 2-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 4-hexeniloxi, 5-hexeniloxi, 1-metil-1-penteniloxi, 2-metil-1-penteniloxi, 3-metil-1-penteniloxi, 4-metil-1-penteniloxi, 1-metil-2-penteniloxi, 2-metil-2-penteniloxi, 3-metil-2-penteniloxi, 4-metil-2-penteniloxi, 1-metil-3-penteniloxi, 2-metil-3-penteniloxi, 3-metil-3-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-metil-4-penteniloxi, 2-metil-4-penteniloxi, 3-metil-4-penteniloxi, 4-metil-4-penteniloxi, 1,1-dimetil-2-buteniloxi, 1,1-dimetil-3-buteniloxi, 1,2-dimetil-1-buteniloxi, 1,2-dimetil-2-buteniloxi, 1,2-dimetil-3-buteniloxi, 1,3-dimetil-1-buteniloxi, 1,3-dimetil-2-buteniloxi, 1,3-dimetil-3-buteniloxi, 2,2-dimetil-3-buteniloxi, 2,3-dimetil-1-buteniloxi, 2,3-dimetil-2-buteniloxi, 2,3-dimetil-3-buteniloxi, 3,3-dimetil-1-buteniloxi, 3,3-dimetil-2-buteniloxi, 1-etil-1-buteniloxi, 1-etil-2-buteniloxi, 1-etil-3-buteniloxi, 2-etil-1-buteniloxi, 2-etil-2-buteniloxi, 2-etil-3-buteniloxi, 1,1,2-trimetil-2-propeniloxi, 1-etil-1-metil-2-propeniloxi, 1-etil-2-metil-1-propeniloxi y 1-etil-2-metil-2-propeniloxi. En una forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alqueniloxi pequeños tales como C_3-C_4-alqueniloxi. En otra forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alqueniloxi grandes tales como C_5-C_6-alqueniloxi.

Alquiniloxi: alquinilo tal como se ha citado precedentemente, que está enlazado a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo C_3-C_6-alquiniloxi tal como 2-propiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, 1-metil-2-propiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi, 1-metil-2-butiniloxi, 1-metil-3-butiniloxi, 2-metil-3-butiniloxi, 1-etil-2-propiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi, 5-hexiniloxi, 1-metil-2-pentiniloxi, 1-metil-3-pentiniloxi. En una forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alquiniloxi pequeños tales como C_3-C_4-alquiniloxi. En otra forma de realización de conformidad con la invención se emplean grupos alquiniloxi grandes tales como C_5-C_6-alquiniloxi.

Alquiltio: alquilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un átomo de S.

Alquilsulfinilo: alquilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un grupo SO.

Alquilsulfonilo: alquilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un grupo $S(O)_2$.

Alquilcarbonilo: alquilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un grupo (C=O)-grupo, por ejemplo metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, 1-metiletilcarbonilo, butilcarbonilo, 1-metilpropilcarbonilo, 2-metilpropilcarbonilo o 1,1-dimetiletilcarbonilo, pentilcarbonilo, 1-metilbutilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, 3-metilbutilcarbonilo, 2,2-dimetilpropilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, hexilcarbonilo, 1,1-dimetilpropilcarbonilo, 1,2-dimetilpropilcarbonilo, 1-metilpentilcarbonilo, 2-metilpentilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo, 1,1-dimetilbutilcarbonilo, 1,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,2,-dimetilbutilcarbonilo, 2,3-dimetilbutilcarbonilo, 3,3-dimetilbutilcarbonilo, 1-etilbutilcarbonilo, 2-etilbutilcarbonilo, 1,1,2-trimetilpropilcarbonilo, 1,2,2-trimetilpropilcarbonilo, 1-etil-1-metilpropilcarbonilo o 1-etil-2-metilpropilcarbonilo.

Alquenilcarbonilo: alquenilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un grupo (C=O), por ejemplo 1-etenilcarbonilo.

Alquinilcarbonilo: alquinilo, tal como se ha definido precedentemente, que está enlazado a través de un grupo (C=O), por ejemplo 1-propinilcarbonilo.

Heterociclilo: un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, con tres o más, por ejemplo con 3 hasta 10 átomos en el anillo, por ejemplo un anillo heterocíclico monocíclico, con 3, con 4, con 5, con 6 o con 7 miembros, que contiene desde uno hasta cuatro heteroátomos iguales o diferentes, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, y que puede estar enlazado a través de C o de N, por ejemplo

Anillos saturados o insaturados, con 3 a 4 miembros, enlazados a través de C, tales como 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo.

Anillos saturados, con 5 miembros, enlazados a través de C, tales como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidro-pirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo.

Anillos saturados, con 6 miembros, enlazados a través de C, tales como:

tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

Anillos saturados, con 5 miembros, enlazados a través de N, tales como:

tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

Anillos saturados, con 6 miembros, enlazados a través de N, tales como:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

Anillos parcialmente insaturados, con 5 miembros, enlazados a través de C, tales como:

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-tien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, Δ^3-1,2-ditiol-3-ilo, Δ^3-1,2-ditiol-4-ilo, Δ^3-1,2-ditiol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidro-oxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidro-tiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidro-tiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo, 1,2,3-Δ^2-oxadiazolin-4-ilo, 1,2,3-Δ^2-oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^4-oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^4-oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^2-oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^2-oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^3-oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^3-oxadiazolin-5-ilo, 1,3,4-Δ^2-oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4-Δ^2-oxadiazolin-5-ilo, 1,3,4-Δ^3-oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4-oxadiazolin-2-ilo, 1,2,4-Δ^4-tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^4-tiadiazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^3-tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^3-tiadiazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^2-tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^2-tiadiazolin-5-ilo, 1,3,4-Δ^2-tiadiazolin-2-ilo, 1,3,4-Δ^2-tiadiazolin-5-ilo, 1,3,4-Δ^3-tiadiazolin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolin-2-ilo, 1,2,3-Δ^2-triazolin-4-ilo, 1,2,3-Δ^2-triazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^2-triazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^2-triazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^3-triazolin-3-ilo, 1,2,4-Δ^3-triazolin-5-ilo, 1,2,4-Δ^1-triazolin-2-ilo, 1,2,4-triazolin-3-ilo, 3H-1,2,4-ditiazol-5-ilo, 2H-1,3,4-ditiazol-5-ilo, 2H-1,3,4-oxatiazol-5-ilo.

Anillos parcialmente insaturados, con 6 miembros, enlazados a través de C, tales como:

2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidro-piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-piridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin 3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropi-

ridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5-6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-1,2-tiazin-6-ilo, 6H-1,2-oxazin-3-ilo, 6H-1,2-oxazin-4-ilo, 6H-1,2-oxazin-5-ilo, 6H-1,2-oxazin-6-ilo, 6H-1,2-tiazin-3-ilo, 6H-1,2-tiazin-4-ilo, 6H-1,2-tiazin-5-ilo, 6H-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

Anillos parcialmente insaturados, con 5 miembros, enlazados a través de N, tales como:

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo, 1,2,4-Δ^4-oxadiazolin-2-ilo, 1,2,4-Δ^2-oxadiazolin-4-ilo, 1,2,4-Δ^3-oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4-Δ^2-oxadiazolin-4-ilo, 1,2,4-Δ^5-tiadiazolin-2-ilo, 1,2,4-Δ^3-tiadiazolin-2-ilo, 1,2,4-Δ^2-tiadiazolin-4-ilo, 1,3,4-Δ^2-tiadiazolin-4-ilo, 1,2,3-Δ^2-triazolin-1-ilo, 1,2,4-Δ^2-triazolin-1-ilo, 1,2,4-Δ^2-triazolin-4-ilo, 1,2,4-Δ^3-triazolin-1-ilo, 1,2,4-Δ^1-triazolin-4-ilo.

Anillos parcialmente insaturados, con 6 miembros, enlazados a través de N, tales como:

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-d-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

Anillos heteroaromáticos, con 5 miembros, enlazados a través de C, por regla general con 1, con 2, con 3 o con 4 átomos de nitrógeno o con un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, en caso dado, con 1, con 2 o con 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo tales como: 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4,-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

Anillos heteroaromáticos, con 6 miembros, enlazados a través de C, por regla general con 1, con 2, con 3 o con 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo tales como:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

Anillos heteroaromáticos, con 5 miembros, enlazados a través de N, por regla general con 1, con 2, con 3 o con 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo tales como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo,

o un heterociclo bicíclico, que presenta uno de los anillos anillo heterocíclicos con 5 o con 6 miembros, que han sido citados precedentemente, y con otro carbociclo, condensado sobre el anterior, saturado, insaturado o aromático, por ejemplo un anillo de benceno, de ciclohexano, de ciclohexeno o de ciclohexadieno, u otro anillo heterocíclico con 5 o con 6 miembros, condensado sobre el anterior, pudiendo ser éste último así mismo saturado, no saturado o aromático.

En los heterociclos, que han sido citados, un átomo de azufre puede estar oxidado en forma de S=O o de $S(=O)_2$.

Por consiguiente hetarilo o bien hetarilo significa un resto heteroaromático con 5 o con 6 miembros, que presenta como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos iguales o diferentes, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre o nitrógeno, que puede estar enlazado a través de C o a través de N, y que puede formar un sistema anular bicíclico con otro anillo bencénico condensado o con un hidrocarburo heteroaromático con 5 hasta 6 miembros. Ejemplos de hetarilo son los anillos heteroaromáticos, con 5 o con 6 miembros, enlazados a través de C, que han sido citados precedentemente, los anillos heteroaromáticos con 5 miembros, enlazados a través de N, que han sido citados precedentemente y los restos heteroaromáticos bicíclicos tales como quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzotienilo, benzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazol, indolizinilo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[3,4-a]pirimidinilo, y similares.

Arilo: un carbociclo aromático con uno o con varios núcleos, por ejemplo un carbociclo aromático con uno hasta dos núcleos, o con uno hasta tres núcleos, con 6 hasta 14 miembros del anillo, tal como por ejemplo fenilo, naftilo o antracenilo.

Arilalquilo: un resto arilo enlazado a través de un grupo alquileno, de manera especial a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

Heterociclilalquilo así como hetarilalquilo: un resto heterociclilo o bien un resto hetarilo enlazado a través de un grupo alquileno, de manera especial enlazado a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno.

En una forma de realización especial, las variables de los compuestos de la fórmula I tienen los siguientes significados, representando configuraciones especiales de los compuestos de la fórmula I cuando estas variables son consideradas individualmente por sí mismas así como también cuando son consideradas en combinación entre sí:

R^1 significa hidrógeno, amino, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo o COR^{21}, presentando R^{21} los significados que han sido citados precedentemente y, de manera especial, significa C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, fenilo, fenilamino o heterociclilo; pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes citadas alifáticas, cíclicas o aromáticas de los substituyentes. De manera especialmente preferente R^1 tiene los significados de hidrógeno o de C_1-C_6-alquilo, sobre todo significa metilo.

R^2 significa amino, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo o COR^{21}, presentando R^{21} los significados que han sido citados precedentemente y, de manera especial, significa C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, fenilo, fenilamino o heterociclilo; pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes. De manera especialmente preferente R^2 tiene el significado de C_1-C_6-alquilo, sobre todo significa metilo.

R^3 significa hidrógeno, halógeno, C_1-C_6-alquilo o halo-C_1-C_6-alquilo.

R^4, R^5 y/o R^6 significan hidrógeno.

A^1 significa arilo o heteroarilo, elegido entre el grupo formado por fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinil o tetrazinilo.

Sobre todo A^1 es elegido entre el grupo formado por fenilo, furilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo.

De manera especialmente preferente A^1 tiene el significado de fenilo o de piridinilo, sobre todo significa fenilo.

En otra forma preferente de realización, A^1 significa un resto aromático bicíclico, especialmente significa naftilo o uno de los restos heteroaromáticos bicíclicos que han sido citados precedentemente, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzotienilo, benzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazol, indolizinilo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[3,4-a]pirimidinilo, de manera especial significa indolilo, de manera muy especial significa 3-indolilo.

A^2 significa arilo o heteroarilo, elegido entre el grupo formado por fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinil o tetrazinilo, de manera especial elegido entre el grupo formado por fenilo, furilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo. De manera especialmente preferente A^2 tiene el significado de fenilo o de tienilo, sobre todo significa fenilo.

De conformidad con la invención, A^1 porta un resto R^a diferente de hidrógeno, tal como se ha definido precedentemente. De manera preferente, este resto se encuentra en la posición orto con respecto al punto de enlace de A^1 sobre un átomo de N o, principalmente, sobre un átomo de C de A^1; esta posición orto es independiente de manera preferente de que A^1 esté constituido por un anillo mononuclear o polinuclear, aromático o heteroaromático.

En una forma alternativa de realización preferente de la invención, en el caso en que A^1 signifique un anillo polinuclear, aromático o heteroaromático, el resto R^a no está enlazado, de manera preferente, sobre el núcleo del sistema anular polinuclear que porte el punto de enlace de A^1, es decir que esté enlazado a través de A^1 sobre el doble enlace exocíclico, que conduce al anillo de piperazina (= "núcleo de enlace"). En el caso de un sistema anular con tres núcleos o con más de tres núcleos, R^a está enlazado de manera preferente sobre un núcleo, que es directamente contiguo al "núcleo de enlace". De manera especialmente preferente, R^a está enlazado en la posición más próxima posible con respecto al punto de enlace de A^1. De manera especial R^a se encuentra en este caso en la posición α con respecto a aquél átomo de la cabeza de puente, que se encuentra en la posición más próxima del punto de enlace de A^1 con el doble enlace exocíclico.

En tanto en cuanto R^a esté enlazado sobre un átomo de nitrógeno, preferentemente R^a es diferente de halógeno, de C_1-C_6-alquiltio, de C_1-C_6-alquilsulfinilo, de $Z^1P(O)(OR^9)_2$, donde Z^1 significa un enlace. En una forma preferente de realización de la invención, R^a está enlazado sobre un átomo de C.

De manera preferente, R^a presenta uno de los siguientes significados:

- halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, [tri-(C_1-C_6)-alquilsililo]-(C_2-C_6)-alquinilo, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquilsulfinilo, arilo, heterociclilo, especialmente heterociclilo con 5 o con 6 miembros, pudiendo estar substituidos no substituidos arilo y heterociclilo o pudiendo presentar uno o 2 restos, que se eligen entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-haloalcoxi, CN y halógeno;

- $Z^1P(O)(OR^9)_2$, donde Z^1 significa un enlace o significa $-CH_2-$ y R^9 significan, respectivamente, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo;

- Z^3COR^{11}, donde Z^3 significa un enlace y R^{11} tiene los significados que han sido citados precedentemente y, de manera especial, significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_1-C_6-alcoxiamino, N-C_1-C_6-alcoxi-N-C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alcoxi]amino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, C_1-C_6-alquilaminosulfonilamino, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilamino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo, de manera especial significa heteroarilo con 5 o con 6 miembros, enlazado a través de C;

- $Z^4NR^{12}R^{13}$, donde Z^4 significa un enlace o $-CH_2-$ y R^{12} y R^{13} tienen los significados que han sido citados precedentemente y, sobre todo, significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]carbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilaminosulfonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilo, C_3-C_6-cicloalquilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, o heterociclilcarbonilo, de manera especial significa heteroarilcarbonilo con 5 o con 6 miembros, enlazado a través de C;

- $Z^5CH{=}N\text{-}O\text{-}R^{14}$, donde Z^5 significa un enlace y R^{14} significa hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

- Z^6OR^{15}, donde Z^6 significa un enlace o $-CH_2-$ y R^{15} tiene los significados que han sido citados precedentemente y, de manera especial, significa C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, di-(C_1-C_6-alcoxicarbonil)-C_1-C_6-alquilo, fenilcarbonilo o fenilo, R^{15} puede significar también hidrógeno, C_1-C_6-alquilo o fenil-C_1-C_6-alquilo; o

- $Z^7SO_2R^{16}$, donde Z^7 significa un enlace o CH_2 y R^{16} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes R^a.

En tanto en cuanto R^a esté enlazado sobre un átomo de nitrógeno, R^a es diferente, de manera preferente, de halógeno, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquilsulfinilo, $Z^1P(O)(OR^9)_2$, donde Z^1 significa un enlace. En una forma preferente de realización de la invención, R^a está enlazado sobre un átomo de carbono.

De manera especial, R^a presenta uno de los significados siguientes:

- halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquilsulfinilo, arilo, heterociclilo, estando los dos restos que han sido citados en último lugar no substituidos o pudiendo presentar uno o 2 restos, que se eligen entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-haloalcoxi, CN y halógeno,

- C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo,

- $Z^1P(O)(OR^9)_2$, donde Z^1 significa un enlace o $-CH_2-$ y R^9 significa, respectivamente, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

- Z^3COR^{11}, donde Z^3 significa un enlace y R^{11} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_1-C_6-alcoxiamino, N-C_1-C_6-alcoxi-N-C_1-C_6-alquilamino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, C_1-C_6-alquilaminosulfonilamino, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilamino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo, de manera especial significa heteroarilo con 5 o con 6 miembros, enlazado a través de C; o

- $Z^4NR^{12}R^{13}$, donde Z^4 significa un enlace o $-CH_2-$ y R^{12} y R^{13} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]carbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, o heterociclilcarbonilo, de manera especial significa heteroarilcarbonilo con 5 o con 6 miembros, enlazado a través de C; o

- $Z^5CH{=}N{-}O{-}R^{14}$, donde Z^5 significa un enlace y R^{14} significa hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

- Z^6OR^{15}, donde Z^6 un enlace o $-CH_2-$ y R^{15} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo; o

- $Z^7SO_2R^{16}$, donde Z^7 significa un enlace o CH_2 y R^{16} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

y las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes R^a pueden estar parcial o completamente halogenadas.

De una manera muy especialmente preferente, R^a significa un resto que se elige entre halógeno, ciano, nitro, C_2-C_4-alquenilo y C_2-C_4-alquinilo, NH-C(O)-C_1-C_6-alquilo, NH-$S(O)_2$-C_1-C_6-alquilo y heteroarilo con 5 miembros, por ejemplo oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pudiendo presentar el resto heteroarilo que ha sido citado precedentemente uno o 2 restos, que se eligen entre C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-haloalquilo y halógeno, y que está enlazado de manera especial en una de las posiciones orto de A^1.

De manera preferente R^b, R^c, R^d, R^e y R^f significan hidrógeno o tienen, de manera independiente entre sí, uno de los significados que han sido citados de manera preferente o de manera especialmente preferente para R^a.

Los restos R^b, R^c, R^d, R^e y R^f se eligen, sobre todo, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo, C_2-C_4-alquinilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-halógenoalquilo y C_1-C_4-halógenoalcoxi, pudiendo significar dos grupos R^b, R^c, R^d, R^e o R^f, enlazados sobre átomos de carbono adyacentes de A^1 o de A^2, también un grupo $O{-}CH_2{-}O$.

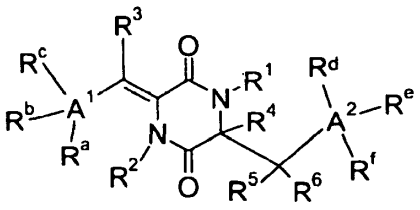
Sobre todo, R^b significa un resto diferente de hidrógeno. De manera preferente R^b es un resto enlazado en la posición orto de A^1, es decir cuando R^a esté enlazado también en la posición orto, R^b se encuentra en la segunda posición orto.

En tanto en cuanto uno o dos restos R^b, R^c signifiquen substituyentes diferentes de hidrógeno, éstos se eligen, de manera especial, entre los substituyentes que han sido indicados de manera preferente, y de manera especial se eligen entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_2-C_4-alquenilo, C_2-C_4-alquinilo o C_1-C_4-halógenoalcoxi o R^b y R^c significan conjuntamente un grupo $O{-}CH_2{-}O$.

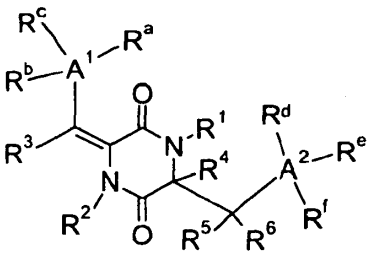
Sobre todo, A^2 no está substituido o uno o dos de los substituyentes R^d, R^e o bien R^f significan un substituyente diferente de hidrógeno. En tanto en cuanto 1 o 2 de los substituyentes R^d, R^e y R^f sean diferentes de hidrógeno, éstos se eligen, de manera especial, entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-halógenoalquilo y C_1-C_4-halógenoalcoxi.

El significado que puede tomar un substituyente en el ámbito de la invención, es completamente independiente del significado que puede tomar otro substituyente en el ámbito de la invención. Sin embargo, son especialmente preferentes aquellos compuestos de la fórmula I, en la que muchas de las variables o, sobre todo, todas las variables presenten un significado indicado como preferente o como especialmente preferente.

Por otra parte se ha puesto de manifiesto que es ventajoso el que el doble enlace exocíclico presente la configuración Z sobre el anillo de piperazina, es decir que el grupo $A^1(R^aR^bR^c)$ y el nitrógeno del anillo, que porta al grupo R^2, presentan una configuración cis con respecto a este doble enlace. Por consiguiente, una forma preferente de realización de la invención se refiere a compuestos de piperazina de la fórmula (Z)-I, en la que las variables A^1, A^2, R^1 - R^6 y R^a - R^f presentan los significados que han sido citados precedentemente, así como a mezclas del isómero Z (Z)-I con el isómero E de la fórmula (E)-I, siendo la relación E/Z < 1:1, sobre todo < 1:2, de manera especialmente preferente < 1:4 y, de manera especial, < 1:10. En la fórmula (E)-I, las variables A^1, A^2, R^1 - R^6 y R^a - R^f tienen igualmente lo significados que han sido citados precedentemente.

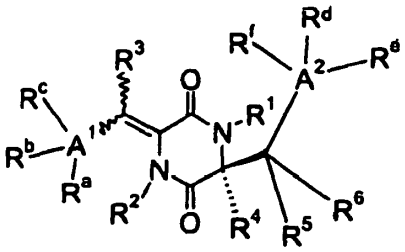


(Z)-I

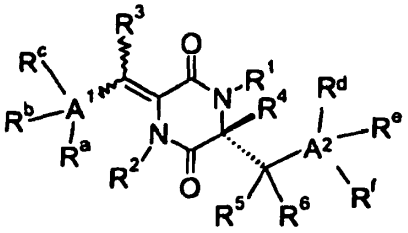


(E)-I

Por otra parte se ha puesto de manifiesto que es ventajoso el que el átomo de carbono, que porta a R^4, presente la configuración S. Por consiguiente una forma preferente de realización de la invención se refiere a compuestos de piperazina de la fórmula I-S, en la que las variables A^1, A^2, R^1 - R^6 y R^a - R^f presentan los significados que han sido citados precedentemente, así como a mezclas del enantiómero S (S)-I con el enantiómero R de la fórmula (R)-I, siendo la relación R/S < 1:1, sobre todo < 1:2, de manera especialmente preferente < 1:4 y, de manera especial, < 1:10. En la fórmula (R)-I las variables A^1, A^2, R^1 - R^6 y R^a - R^f tienen igualmente los significados que han sido citados precedentemente.



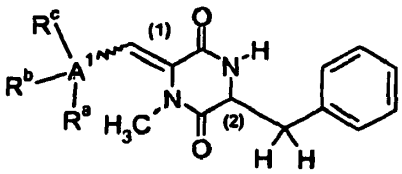
I-S



I-R

Son especialmente preferentes aquellos compuestos de la fórmula I, en la que tanto el doble enlace exocíclico tenga la configuración Z así como que también el átomo de carbono, que porta a R^4, presente la configuración S. Estos compuestos se denominan a continuación como compuestos (Z,S)-I.

Son especialmente preferentes aquellos compuestos de la fórmula I.1, en los que R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno y R^2 significa CH_3, siendo especialmente preferentes los compuestos (Z,S)-I.1 que tienen la configuración Z o bien S en las posiciones caracterizadas con (1) y (2).

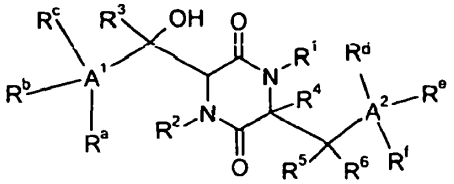


I.1

Los compuestos de piperazina de la fórmula I pueden ser obtenidos según métodos estándar de la síntesis de compuestos orgánicos, de diversas formas y maneras, por ejemplo según los procedimientos que están indicados con mayor detalle a continuación:

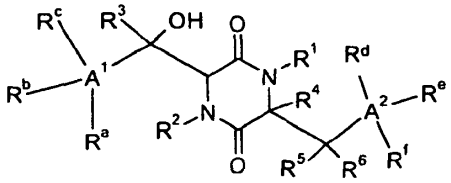
Procedimiento A

Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos, por ejemplo, en analogía con los procedimientos conocidos en la literatura, por medio de la deshidratación de los correspondientes precursores alcohólicos de la fórmula II.



(II)

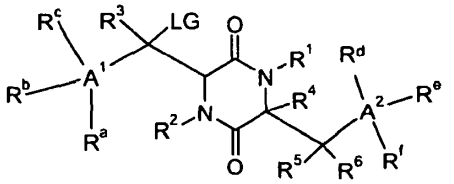
Por consiguiente, otro objeto de la invención, está constituido por un procedimiento para la obtención de los compuestos de piperazina, de conformidad con la invención, de la fórmula general I, según el cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



(II)

en la que variables A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, Re y R^f se definen como se ha indicado precedentemente para el compuesto de la fórmula I, bien

(A.1) *para dar un compuesto de la fórmula III*



(III)

en la que LG significa un grupo disociable,

y se elimina del compuesto III formalmente el compuesto H-LG con obtención del correspondiente compuesto I;

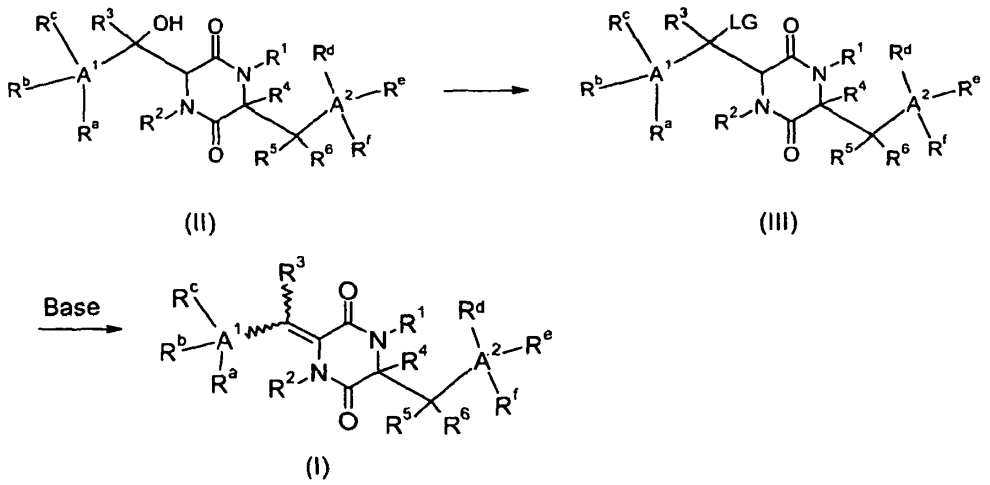
o

(A.2) se deshidrata el correspondiente compuesto I, cuando LG signifique OH, llevándose a cabo la deshidratación en caso dado en presencia de un agente deshidratante.

En lo que se refiere a los significados preferentes de las variables A^1, A^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, Re y R^f se hace referencia a las indicaciones dadas precedentemente. De la misma manera se describen a continuación configuraciones preferentes del procedimiento de conformidad con la invención.

Variante A.1

En una primera variante (variante A.1) puede transformarse la función alcohólica del compuesto II en primer lugar en un grupo disociable adecuado y éste puede ser eliminado a continuación formalmente en forma de compuesto H-LG. De manera preferente la reacción de eliminación tiene lugar en presencia de una base adecuada. Esta reacción está representada en el esquema siguiente.



Las variables A^1, A^2, R^1- R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, Re y R^f tienen en la fórmula II el significado que ha sido indicado para la fórmula I. LG significa un grupo disociable.

El grupo disociable LG está constituido por un grupo disociable usual, que puede ser fácilmente preparado a partir de un grupo hidroxi. Ejemplos a este respecto son el 4-toluenosulfoniloxi (LG = $-O-SO_2C_6H_4CH_3$), el triflúormetanosulfoniloxi (LG = $-O-SO_2CF_3$) y el metanosulfoniloxi (LG = $-O-SO_2CH_3$), siendo este último especialmente adecuado. La introducción de un grupo disociable de este tipo se lleva a cabo de conformidad con los procedimientos tradicionales, por ejemplo por medio de la reacción del alcohol II con una base y a continuación con el correspondiente cloruro de sulfonilo, por ejemplo con cloruro de metanosulfonilo o con cloruro de triflúormetanosulfonilo. Las bases adecuadas son las bases que han sido indicadas a continuación en el caso de la eliminación. Sin embargo, se emplean de manera preferente aquellas bases que sean solubles en los disolventes orgánicos, por ejemplo las aminas o los heterociclos nitrogenados citados a continuación. De manera especial se emplean la piridina o las piridinas substituidas, tales como la dimetilaminopiridina, la lutidina o la colidina, o mezclas de las mismas. De manera conveniente se eligen las bases orgánicas de tal manera que éstas actúen también como disolventes.

Para la eliminación entran en consideración a título de bases en general compuestos inorgánicos tales como los hidróxidos de los metales alcalinos y los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el hidróxido de calcio, soluciones acuosas de amoníaco, óxidos de metales alcalinos u óxidos de metales alcalinotérreos tales como el óxido de litio, el óxido de sodio, el óxido de calcio y el óxido de magnesio, los hidruros de los metales alcalinos y los hidruros de los metales alcalinotérreos tales como el hidruro de litio, el hidruro de sodio, el hidruro de potasio y el hidruro de calcio, las amidas de los metales alcalinos tales como la amida de litio, por ejemplo la diisopropilamida de litio, la amida de sodio y la amida de potasio, los carbonatos de los metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos tales como el carbonato de litio, el carbonato de potasio, el carbonato de cesio y el carbonato de calcio así como los hidrógenocarbonatos de los metales alcalinos tal como el hidrógenocarbonato de sodio, los compuestos organometálicos, especialmente los alquilos de los metales alcalinos tal como el metil-litio, el butil-litio y el fenil-litio, los halogenuros de alquilmagnesio tal como el cloruro de metilmagnesio así como los alcoholatos de los metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos tales como el metanolato de sodio, el etanolato de sodio, el etanolato de potasio, el terc.-butanolato de potasio, el terc.-pentanolato de potasio y el dimetoximagnesio, además bases orgánicas, por ejemplo las aminas terciarias tales como la trimetilamina, la trietilamina, la diisopropiletilamina, la 2-hidroxipiridina y la N-metilpiperidina, la piridina, las piridinas substituidas tales como la colidina, la lutidina y la 4-dimetilaminopiridina así como las aminas bicíclicas. Evidentemente también puede emplearse una mezcla de diversas bases.

Sin embargo son especialmente adecuadas aquellas bases que ciertamente presenten una basicidad suficiente pero que, sin embargo, esencialmente no sean nucleófilas, por ejemplo los alcoholatos alcalinos estéricamente impedidos, por ejemplo los terc.-butanolatos alcalinos, tal como el terc.-butanolato de potasio y, de manera especial, las amidinas

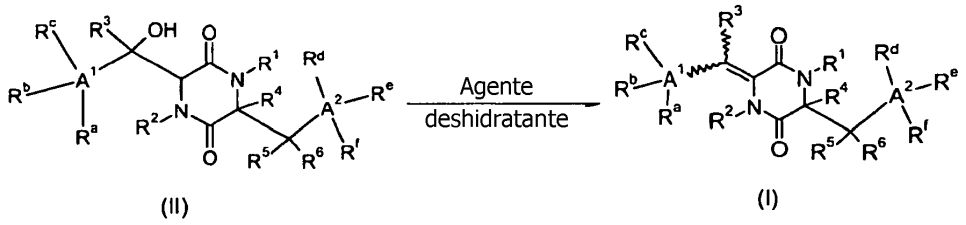
cíclicas, tales como el DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno) y el DBN (1,5-diazabiciclo[3.4.0]non-5-eno). De manera preferente se emplean las amidinas que han sido citadas en último lugar.

La eliminación se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes adecuados abarcan los hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno, el o-xileno, el m-xileno y el p-xileno, los hidrocarburos halogenados tales como el diclorometano, el dicloroetano, el cloroformo y el clorobenceno, los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el terc.-butilmetiléter, el dioxano, el anisol y el tetrahidrofurano, los nitrilos tales como el acetonitrilo y el propionitrilo, las cetonas tales como la acetona, la metiletilcetona, la dietilcetona y la terc.-butilmetilcetona, los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el n-propanol, el isopropanol, el n-butanol, el terc.-butanol, el agua así como el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida y la dimetilacetamida así como la morfolina y la N-metilmorfolina. También pueden ser empleadas mezclas de los disolventes indicados. De manera preferente se emplea el tetrahidrofurano.

La deshidratación de los alcoholes II por medio de la transformación de la función alcohólica en un buen grupo disociable y a continuación la eliminación puede llevarse a cabo en analogía con los procedimientos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo de manera análoga a la de los procedimientos descritos en las publicaciones Helv. Chim. Acta 1947, 30, 1454; Liebigs Ann. Chem 1992, (7), 687-692, Carbanions. 24. Rearrangements of (E)- and (Z)-2,2-diphenyl-3-pentenylalkali metal compounds; Sch. Chem., Georgia Inst. Technol., Atlanta, GA, USA; J. Org. Chem. 1989, 54(7), 1671-1679; Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1986, 34(7), 2786-2798, a las que se hace aquí referencia en toda su extensión.

Variante A.2

En una segunda variante (variante A.2) se lleva a cabo la obtención del compuesto I por medio de la deshidratación del compuesto II en presencia de un agente deshidratante adecuado, tal como se indica en el esquema siguiente.



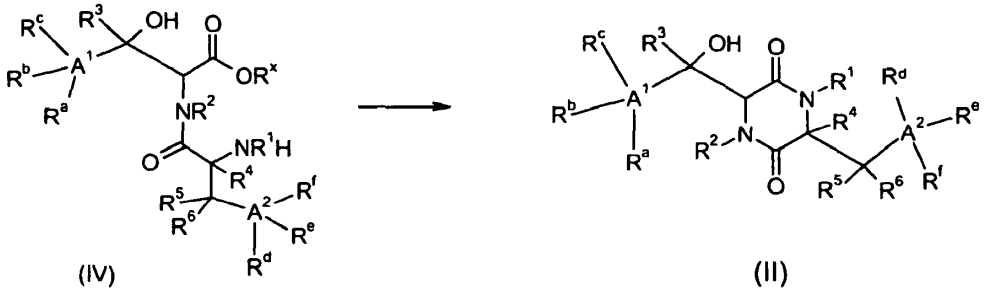
Los agentes deshidratantes adecuados son, por ejemplo, el sistema trifenilfosfina/DEAD (DEAD = azodicarboxilato de dietilo) y el reactivo de Burgess. La combinación formada por la trifenilfosfina y el DEAD se emplea por regla general, ciertamente, para llevar a cabo una inversión específica de un centro de quiralidad substituido por hidroxi (la denominada reacción de Mitsunobu); sin embargo, en presencia de nucleófilos actúa como agente deshidratante suave. El sistema se emplea preferentemente en exceso en lo que se refiere al compuesto II, estando presentes los dos componentes constituidos por la trifenilfosfina y por el DEAD, de manera adecuada, en una relación aproximadamente equimolar recíproca.

El reactivo de Burgess está constituido por el zwitterión correspondiente al N-(trietilamoniosulfonilcarbamato de metilo ($(C_2H_5)_3N^+$-SO_2-N-$COOCH_3$)), que es un agente deshidratante suave. Este agente deshidratante puede ser empleado en una cantidad equimolar o en un exceso molar con relación al alcohol II. La reacción con el reactivo de Burgess se lleva a cabo por regla general en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes adecuados abarcan hidrocarburos aromáticos tales como el tolueno, el o-xileno, el m-xileno y el p-xileno, los hidrocarburos halogenados tales como el diclorometano, el dicloroetano, el cloroformo y el clorobenceno, los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el terc.-butilmetiléter, el dioxano, el anisol y el tetrahidrofurano, los nitrilos tales como el acetonitrilo y el propionitrilo, y las cetonas tales como la acetona, la metiletilcetona, la dietilcetona y la terc.-butilmetilcetona. De manera preferente se emplean los hidrocarburos aromáticos o mezclas de éstos y, de manera especial, el tolueno.

La deshidratación de los alcoholes II con empleo de los agentes deshidratantes puede llevarse a cabo en analogía con los procedimientos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo de manera análoga a la de los procedimientos descritos en la publicación Synthesis 2003, 201 y J. Indian Sci. 2001, 81, 461, a la que se hace aquí referencia en toda su extensión.

Procedimiento B

Los alcoholes de la fórmula II, que son empleados en las dos variantes (A.1 y A.2) del procedimiento A pueden ser obtenidos por ejemplo en analogía con los procedimientos conocidos por la literatura, por medio de la ciclación de los correspondientes precursores dipeptídicos de la fórmula IV, por ejemplo en analogía con los métodos descritos por los autores T. Kawasaki *et al*., Org. Lett. 2(19) (2000), 3027-3029, Igor L. Rodionov *et al*., Tetrahedron 58(42) (2002), 8515-8523 o A. L. Johnson *et al*., Tetrahedron 60 (2004), 961-965. La ciclación de los dipéptidos de la fórmula IV para dar los alcoholes II se denomina a continuación como procedimiento B y puede verse en el esquema siguiente.



Las variables A^1, A^2, R^1 - R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, Re y R^f en la fórmula IV tienen el significado que ha sido indicado para la fórmula I. El grupo OR^x significa un grupo disociable adecuado, enlazado a través de oxígeno. En este caso R^x significa, por ejemplo, C_1-C_6-alquilo, de manera especial significa metilo o etilo, o fenil-C_1-C_6-alquilo, por ejemplo bencilo.

La ciclación puede provocarse, por ejemplo, por medio de la reacción de un dipéptido de la fórmula IV, bien en presencia de ácido o de base (ciclación ácida o básica) o por medio de un calentamiento de la mezcla de la reacción (ciclación térmica).

Las bases o los ácidos son empleados o bien en cantidades equimolares con respecto al dipéptido IV o bien en exceso. En una forma especial de realización del procedimiento de conformidad con la invención se emplean las bases o los ácidos en un exceso con relación al dipéptido.

La reacción del dipéptido IV en presencia de una base se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre 0ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente en el intervalo comprendido entre 10ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente en el intervalo comprendido entre 15ºC y 35ºC. Por regla general la reacción se lleva a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte.

Los disolventes orgánicos inertes adecuados comprenden hidrocarburos alifáticos tales como el pentano, el hexano, el ciclohexano y mezclas de C_5-C_8-alcanos, hidrocarburos aromáticos tales como el tolueno, el o-xileno, el m-xileno y el p-xileno, los hidrocarburos halogenados tales como el diclorometano, el dicloroetano, el cloroformo y el clorobenceno, los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el terc.-butilmetiléter, el dioxano, el anisol y el tetrahidrofurano, los nitrilos tales como el acetonitrilo y el propionitrilo, las cetonas tales como la acetona, la metiletilcetona, la dietilcetona y la terc.-butilmetilcetona, los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el n-propanol, el isopropanol, el n-butanol, el terc.-butanol, el agua así como el sulfóxidos de dimetilo, la dimetilformamida y la dimetilacetamida así como la morfolina y la N-metilmorfolina. También pueden ser empleadas mezclas de los disolventes citados.

En una forma preferente de realización de la invención, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de tetrahidrofurano-agua, por ejemplo con una relación de mezcla comprendida entre 1 : 10 y 10 : 1 (partes en volumen).

Como bases entran en consideración, en general, compuestos inorgánicos tales como los hidróxidos de los metales alcalinos y los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el hidróxido de calcio, soluciones acuosas de amoníaco, óxidos de metales alcalinos u óxidos de metales alcalinotérreos tales como el óxido de litio, el óxido de sodio, el óxido de calcio y el óxido de magnesio, los hidruros de los metales alcalinos y los hidruros de los metales alcalinotérreos tales como el hidruro de litio, el hidruro de sodio, el hidruro de potasio y el hidruro de calcio, las amidas de los metales alcalinos tales como la amida de litio, por ejemplo la diisopropilamida de litio, la amida de sodio y la amida de potasio, los carbonatos de los metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos tales como el carbonato de litio, el carbonato de potasio, el carbonato de cesio y el carbonato de calcio así como los hidrógenocarbonatos de los metales alcalinos tal como el hidrógenocarbonato de sodio, los compuestos organometálicos, especialmente los alquilos de los metales alcalinos tal como el metil-litio, el butil-litio y el fenil-litio, los halogenuros de alquilmagnesio tal como el cloruro de metilmagnesio así como los alcoholatos de los metales alcalinos y de los metales alcalinotérreos tales como el metanolato de sodio, el etanolato de sodio,

el etanolato de potasio, el terc.-butanolato de potasio, el terc.-pentanolato de potasio y el dimetoximagnesio, además bases orgánicas, por ejemplo las aminas terciarias tales como la trimetilamina, la trietilamina, la diisopropiletilamina, la 2-hidroxipiridina y la N-metilpiperidina, la piridina, las piridinas substituidas tales como la colidina, la lutidina y la 4-dimetilaminopiridina así como las aminas bicíclicas. Evidentemente también puede emplearse una mezcla de diversas bases.

En una forma de realización del procedimiento de conformidad con la invención se lleva a cabo la reacción de IV en presencia de bases, de manera preferente en presencia de las bases constituidas por el terc.-butanolato de potasio, la 2-hidroxipiridina o en presencia de una solución acuosa de amoníaco o en presencia de una mezcla de estas bases. De manera preferente, se emplea únicamente una de estas bases. En una forma de realización especialmente preferente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una solución acuosa de amoníaco, que puede ser, por ejemplo, entre un 10 y un 50% en p/v.

La reacción de IV en presencia de un ácido se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido 10ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, preferentemente en el intervalo comprendido entre 50ºC y el punto de ebullición, de manera especialmente preferente a la temperatura del punto de ebullición bajo reflujo. Por regla general se lleva a cabo la reacción en un disolvente, preferentemente en un disolvente orgánico inerte.

Como disolventes entran en consideración, en principio, aquellos que pueden ser empleados también para la ciclación básica, especialmente los alcoholes. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en n-butanol.

Como ácidos para llevar a cabo la ciclación de IV entran en consideración, básicamente, tanto los ácidos de Brönstedt así como también los ácidos de Lewis. De manera especial pueden encontrar aplicación los ácidos inorgánicos, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido fluorhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, los oxoácidos inorgánicos tales como el ácido sulfúrico y el ácido perclórico, además los ácidos de Lewis inorgánicos tales como el trifluoruro de boro, el tricloruro de aluminio, el cloruro de hierro-III, el cloruro de estaño-IV, el cloruro de titanio-IV y el cloruro de cinc-II, así como los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos carboxílicos y los ácidos hidroxicarboxílicos tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido cítrico y el ácido trifluoracético, así como los ácidos sulfónicos orgánicos tales como el ácido toluenosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido canforsulfónico y similares. Evidentemente también puede emplearse una mezcla de diversos ácidos.

En una forma de realización del procedimiento, de conformidad con la invención, se lleva a cabo la reacción en presencia de ácidos orgánicos, por ejemplo en presencia de ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido trifluoracético o en presencia de una mezcla de estos ácidos. De manera preferente se emplea únicamente uno de estos ácidos. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en ácido acético.

Una forma de realización especialmente preferente de la ciclación ácida se lleva a cabo en presencia de n-butanol, N-metil-morfolina y de ácido acético bajo condiciones de reflujo.

En otra forma de realización de la invención, la reacción se lleva a cabo de manera exclusiva por calentamiento de la mezcla de la reacción (ciclación térmica). La reacción se lleva a cabo en este caso usualmente a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre 10ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente comprendidas entre 50ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera especialmente preferente la reacción se lleva a cabo a la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de la reacción bajo reflujo. Por regla general la reacción se lleva a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte.

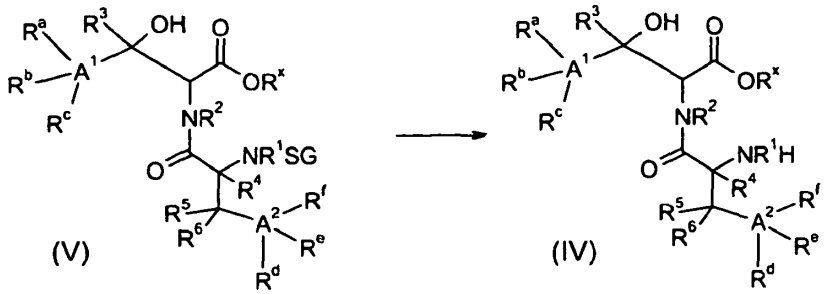
Como disolventes entran en consideración, en principio, aquellos que son empleados en la ciclación básica. Son preferentes los disolventes apróticos polares, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo o la dimetilformamida o sus mezclas. En una forma preferente de realización, la reacción se lleva a cabo en sulfóxido de dimetilo.

La mezcla de la reacción, que se obtiene en el procedimiento B, así como también la mezcla de la reacción que se obtiene en los procedimientos A1 y A2, así como la mezcla de la reacción de los procedimientos descritos a continuación, pueden ser elaboradas de manera usual. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de la formación de una mezcla con agua, la separación de las fases y, en caso dado, la purificación por cromatografía de los productos en bruto. Los productos intermedios y los productos finales se obtienen en parte en forma de aceites viscosos, que pueden ser liberados o purificados de las partes volátiles, por regla general, bajo presión reducida y a temperatura moderadamente elevada. En tanto en cuanto los productos intermedios y los productos finales se obtengan en forma de productos sólidos, la purificación puede llevarse a cabo también por medio de una recristalización o de una digestión.

Los precursores y los productos intermedios, que son necesarios para la obtención de los compuestos de la fórmula II, pueden ser adquiridos parcialmente en el comercio, son conocidos por la literatura o pueden ser preparados de conformidad con procedimientos conocidos en la literatura.

Los compuestos dipéptidos de la fórmula IV pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de dipéptidos N-protegidos de la fórmula general V en analogía con los procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según la

publicación Glenn L. Stahl *et al.*, J. Org. Chem. 43(11), (1978), 2285-6 o A. K. Ghosh *et al.*, Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638.



Las variables A^1, A^2, R^1 - R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, Re y R^f tienen en las fórmulas IV y V el significado que ha sido indicado para la fórmula I, SG significa un grupo protector de nitrógeno tal como Boc (= terc.-butoxicarbonilo) y OR^x significa un grupo disociable, que está enlazado a través de un átomo de oxígeno. Evidentemente los significados preferentes de los compuestos de la fórmula II son válidos, respectivamente, de igual modo para los compuestos de la fórmula IV o V. En lo que se refiere al grupo disociable OR^x es válido lo que se ha dicho precedentemente para los dipéptidos de la fórmula IV.

De este modo puede hacerse reaccionar, por ejemplo, un dipéptido de la fórmula V, en la que SG significa Boc y OR^x significa un grupo disociable adecuado, en el que R^x significa, por ejemplo, C_1-C_6-alquilo, especialmente significa metilo, etilo o bencilo, en presencia de un ácido para dar un compuesto de la fórmula IV.

La reacción se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -30ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente comprendida entre 0ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente comprendida entre 20ºC y 35ºC.

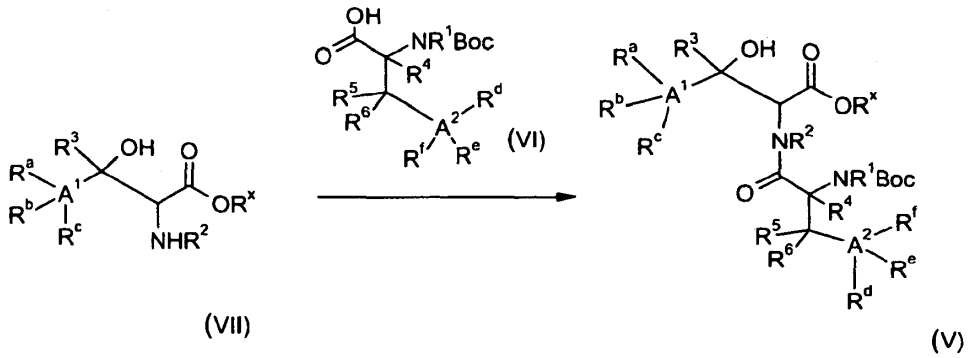
La reacción puede tener lugar en un disolvente, especialmente en un disolvente orgánico inerte. Como disolventes entran en consideración, en principio, los compuestos que han sido citados en el caso de la ciclación básica, de manera especial el tetrahidrofurano o el diclorometano o sus mezclas. En una forma preferente de realización la reacción se lleva a cabo en diclorometano.

En el caso de la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II encuentran aplicación como ácidos los ácidos que han sido citados.

En una forma de realización del procedimiento de conformidad con la invención se lleva a cabo la reacción en presencia de ácidos orgánicos, por ejemplo en presencia de ácidos orgánicos fuertes, tales como el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido trifluoracético o sus mezclas. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en presencia del ácido trifluoracético.

La elaboración puede tener lugar en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el caso de la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II.

Los dipéptidos protegidos de la fórmula V pueden ser preparados en analogía con los procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según la publicación Wilford L. Mendelson *et al.*, Int. J.Peptide & Protein Research 35 (3), (1990), 249-57. Un acceso típico consiste en la amidación de un aminoácido VI protegido con Boc, con un éster de aminoácido de la fórmula VII tal como se representa en el esquema siguiente:



En este esquema, las variables tienen los significados que han sido citados precedentemente. En lugar de Boc pueden emplearse también otros grupos protectores de amino.

Por regla general, la reacción de VII con VI se lleva a cabo a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -30ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente comprendidas entre 0ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente comprendidas entre 20ºC y 35ºC. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte. En relación con la ciclación básica de IV para dar II son adecuados los disolventes que han sido citados.

En general, la reacción requiere la presencia de un reactivo de activación. Los reactivos de activación adecuados son los agentes de condensación tales como, por ejemplo, la diciclohexilcarbodiimida enlazada con poliestireno o no enlazada con poliestireno (DCC), la diisopropilcarbodiimida, la 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), el carbonildiimidazol, los ésteres del ácido clorocarbónico tales como el cloroformiato de metilo, el cloroformiato de etilo, el cloroformiato de isopropilo, el cloroformiato de isobutilo, el cloroformiato de sec.-butilo o el cloroformiato de alilo, el cloruro de pivaloilo, el ácido polifosfórico, el anhídrido del ácido propanofosfónico, el cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOPCI) o los cloruros de sulfonilo tales como el cloruro de metanosulfonilo, el cloruro de toluenosulfonilo o el cloruro de bencenosulfonilo. De conformidad con una forma de realización son preferentes la EDAC o la DCC a título de reactivos de activación.

De manera preferente se lleva a cabo la reacción de VII con VI en presencia de una base. Las bases adecuadas son los compuestos que han sido citados para la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II. En una forma de realización se emplean como bases la trietilamina o la N-etildiisopropilamina o sus mezclas, de manera especialmente preferente se emplea la N-etildiisopropilamina.

La elaboración puede llevarse a cabo en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el caso de la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II.

Los compuestos de la fórmula VII pueden ser obtenidos, por su parte, por medio de la desprotección de los correspondientes compuestos protegidos de aminoácidos VIII en analogía con los procedimientos conocidos en la literatura, por ejemplo de conformidad con las publicaciones Glenn L. Stahl *et al*., J. Org. Chem. 43(11), (1978), 2285-6. o A. K. Ghosh *et al*., Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638. La obtención de VII a partir de un compuesto protegido con Boc de aminoácido VIII se ha representado en el esquema siguiente.

Las variables tienen en este esquema los significados que han sido citados precedentemente. En lugar de Boc pueden ser empleados también otros grupos protectores de amino.

La reacción de un compuesto de la fórmula VIII para dar el compuesto VII se lleva a cabo, de manera típica, en presencia de un ácido a temperaturas situadas en un intervalo comprendido entre -30ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente comprendidas entre 0ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente comprendidas entre 20ºC y 35ºC. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte.

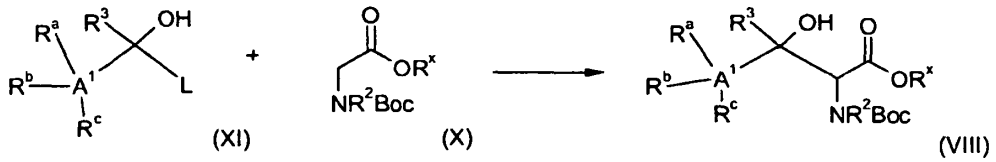
Como disolventes entran en consideración, en principio, los compuestos que han sido citados en el caso de la ciclación básica, especialmente el tetrahidrofurano o el diclorometano o sus mezclas. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en diclorometano.

En la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II encuentran aplicación como ácidos y como catalizadores ácidos los compuestos que han sido citados.

En una forma de realización del procedimiento de conformidad con la invención, se lleva a cabo la reacción en presencia de ácidos orgánicos, por ejemplo en presencia de ácidos orgánicos fuertes, tales como el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido trifluoracético o sus mezclas. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en presencia del ácido trifluoracético.

La elaboración puede llevarse a cabo en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el caso de la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II.

Los compuestos de la fórmula VIII pueden ser preparados de conformidad con la reacción representada en el esquema siguiente. La reacción del compuesto XI con el compuesto de aminoácido protegido X puede llevarse a cabo en analogía con los procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según las publicaciones I. Ojima *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 109(21), (1987), 6537-6538 o J. M. McIntosh *et al.*, Tetrahedron 48(30), (1992), 6219-6224.



Las variables tienen en este esquema los significados que han sido citados precedentemente. En este caso L significa un grupo disociable. En lugar de Boc pueden ser empleados también otros grupos protectores de amino.

La reacción de XI con X se lleva a cabo, por regla general, en presencia de bases. Las bases adecuadas son los compuestos que han sido citados en el caso de la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II. En otra forma preferente de realización se emplea, a título de base, la diisopropilamida de litio, de manera especialmente preferente en cantidades esencialmente equimolares, de manera especial en cantidades equimolares.

De manera usual la reacción se lleva a cabo a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -78ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente comprendidas entre -78ºC y el punto de ebullición, de manera especialmente preferente a temperaturas comprendidas entre -78ºC y 30ºC.

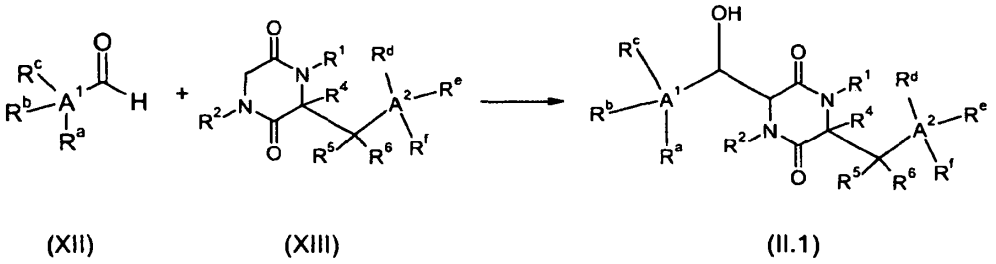
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte. Como disolventes entran en consideración, en principio, los disolventes que han sido citados en el caso de la ciclación básica, de manera especial el diclorometano o el tetrahidrofurano o sus mezclas. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en tetrahidrofurano.

La elaboración puede llevarse a cabo en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el caso de la ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II.

Los compuestos de la fórmula XI pueden ser parcialmente adquiridos en el comercio o pueden ser obtenidos por medio de las transformaciones descritas en la literatura de los correspondientes productos de partida, que pueden ser adquiridos en el comercio.

Procedimiento C

Los compuestos de la fórmula II.1, en la que R^3 significa H, pueden ser preparados también por medio de la copulación del aldehído XII con la piperazina XIII en una reacción de aldolización, tal como se muestra en el esquema siguiente:



Las variables A^1, A^2, R^1 - R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen en las fórmulas II.1, XII y XII el significado que ha sido indicado para la fórmula I.

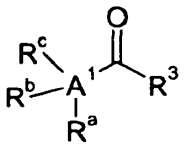
La reacción se lleva a cabo, por regla general, en presencia de bases adecuadas. Las bases adecuadas son aquellas que son utilizadas de manera usual en las reacciones de aldolización. Ejemplos a este respecto son los compuestos que han sido citados en el caso de la ciclación de IV para dar II. De manera preferente se emplean las amidas alcalinas tal como la diisopropilamida de litio. Las condiciones adecuadas de la reacción son conocidas por el estado de la técnica y han sido descritas, por ejemplo, en la publicación J. Org. Chem. 2000, 65 (24), 8402-8405, a la que se hace aquí referencia en toda su extensión.

La reacción de aldolización puede conducir también directamente al correspondiente producto de condensación aldólica, es decir a los compuestos de la fórmula I.1, en la que R^3 significa H. Este caso ocurre especialmente cuando la reacción transcurre a temperaturas elevadas y con tiempos de reacción prolongados.

(I.1)

El aldehído XII puede ser adquirido comercialmente o bien puede ser sintetizado de conformidad con los procedimientos conocidos para la obtención de aldehídos. Tales condensaciones aldólicas pueden llevarse a cabo de manera análoga a la de los procedimientos que han sido descritos en la publicación J. Org. Chem. 2000, 65 (24), 8402-8405, a la que se hace aquí referencia en toda su extensión.

Básicamente puede ser empleada la reacción de aldolización o la condensación de aldólica también para la obtención de los compuestos I, en los cuales R^3 no tiene que significar hidrógeno, sino que también puede significar C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo y, de manera especial, significa C_1-C_6-alquilo. En este caso se emplea la cetona IX en lugar del aldehído XII

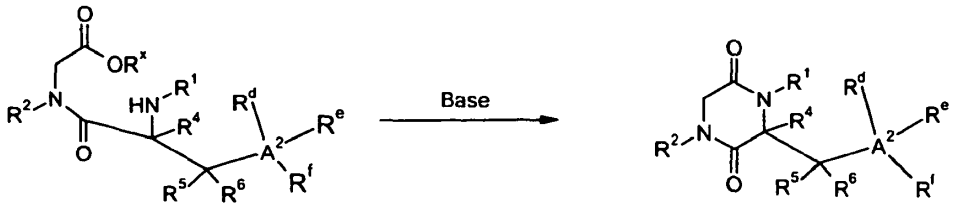


(IX)

donde R^3 significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo y, de manera especial, significa C_1-C_6-alquilo.

Desde luego en este caso es posible la formación de mezclas de reacción complejas, especialmente cuando R^3 signifique un grupo, en el que el átomo de carbono, que está enlazado en la posición α con respecto al punto de enlace, porte un átomo de hidrógeno. Por otra parte se requieren en la mayoría de los casos también condiciones de reacción más drásticas de tal manera, que la aldolización es empleada de manera preferente para la obtención de los compuestos I.1.

Los compuestos de la fórmula XIII pueden ser preparados por medio de una ciclación intramolecular de los compuestos de la fórmula general XIV en analogía con otros procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según las publicaciones T. Kawasaki *et al.*, Org. Lett. 2(19) (2000), 3027-3029, Igor L. Rodionov *et al.*, Tetrahedron 58(42) (2002), 8515-8523 o A. L. Johnson *et al.*, Tetrahedron 60 (2004), 961-965.



(XIV) (XIII)

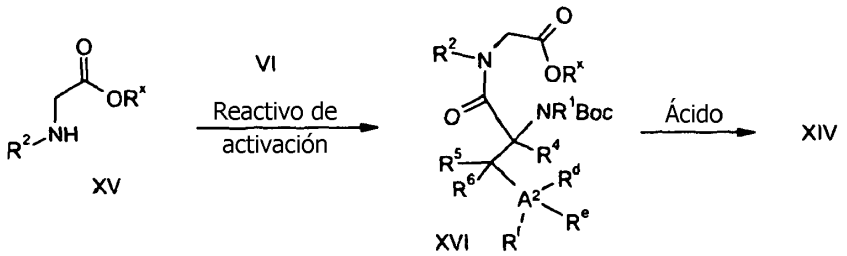
Las variables R^x, A^2, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^d, Re y R^f en la fórmula XIV tienen el significado que ha sido indicado para la fórmula IV. El OR^x significa un grupo disociable adecuado, enlazado a través de oxígeno. En este caso R^x significa, por ejemplo, C_1-C_6-alquilo, de manera especial significa metilo, etilo o fenil-C_1-C_6-alquilo, por ejemplo bencilo.

La ciclación de los compuestos de la fórmula XIV puede llevarse a cabo en presencia de una base. La reacción se lleva a cabo entonces por regla general a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre 0ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, preferentemente entre 10ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente entre 15ºC y 35ºC. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte.

Como disolventes entran en consideración, en principio, los compuestos que han sido citados en el caso de la ciclación térmica, de manera especial una mezcla de tetrahidrofuran - agua en una relación de mezcla comprendida entre 1 : 10 y 10 : 1.

Las bases adecuadas son las bases que han sido citadas en el caso de la ciclación básica de IV para dar II (procedimiento B), de manera especial el terc.-butanolato de potasio, la 2-hidroxipiridina o una solución acuosa de amoníaco o una mezcla de estas bases. De manera preferente, se emplea únicamente una de estas bases. En una forma especialmente preferente de realización, se lleva a cabo la reacción en presencia de una solución acuosa de amoníaco, que puede ser, por ejemplo, desde un 10 hasta un 50% en p/v.

Los compuestos de la fórmula XIV pueden ser preparados según la síntesis, que está representada en el esquema siguiente, en analogía con los procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según las publicaciones Wilford L. Mendelson *et al*., Int. J.Peptide & Protein Research 35(3), (1990), 249-57, Glenn L. Stahl *et al*., J. Org. Chem. 43 (11), (1978), 2285-6. o A. K. Ghosh *et al*., Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638.



Las variables R^x, A^2, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^d, R^e y R^f tienen en el esquema los significados que han sido indicados para la fórmula IV o bien XIV. La síntesis comprende en una primera etapa la copulación de los compuestos aminoácidos XV con los aminoácidos VI, protegidos con Boc, en presencia de un reactivo de activación. En lugar de Boc puede emplearse también otro agente protector de amino.

La reacción de un compuesto de la fórmula XV con un compuesto de la fórmula VI se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -30ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, preferentemente entre 0ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente entre 20ºC y 35ºC. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte. Con respecto a otros detalles se hará referencia, a este respecto, a la obtención del compuesto V por medio de la amidación del compuesto aminoácido VI con el compuesto VII.

En general, la reacción requiere la presencia de un reactivo de activación. Los reactivos de activación adecuados son los agentes de condensación tales como, por ejemplo, la diciclohexilcarbodiimida enlazada con poliestireno o no enlazada con poliestireno (DCC), la diisopropilcarbodiimida, la 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), el carbonildiimidazol, los ésteres del ácido clorocarbónico tales como el cloroformiato de metilo, el cloroformiato de etilo, el cloroformiato de isopropilo, el cloroformiato de isobutilo, el cloroformiato de sec.-butilo o el cloroformiato de alilo, el cloruro de pivaloilo, el ácido polifosfórico, el anhídrido del ácido propanofosfónico, el cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOPCI) o los cloruros de sulfonilo tales como el cloruro de metanosulfonilo, el cloruro de toluenosulfonilo o el cloruro de bencenosulfonilo. De conformidad con una forma de realización son preferentes la EDAC o la DCC a título de reactivos de activación.

De manera preferente la reacción de XV con VI se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son los compuestos que han sido citados en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II). En una forma de realización se emplean a título de bases la trietilamina o la N-etildiisopropilamina o sus mezclas, de manera especialmente preferente se emplea la N-etildiisopropilamina.

La elaboración puede llevarse a cabo en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el caso del procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II).

La desprotección del compuesto XVI para dar el compuesto XIV se lleva a cabo de manera típica por medio de un tratamiento con un ácido. La reacción se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -30ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente entre 0ºC y 50ºC, de manera especialmente preferente entre 20ºC y 35ºC. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte.

Como disolventes entran en consideración, en principio, los disolventes que han sido citados en el caso del procedimiento B en relación con la ciclación básica, especialmente el tetrahidrofurano o el diclorometano o sus mezclas. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en diclorometano.

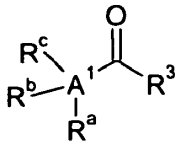
Como ácidos encuentran aplicación los ácidos que han sido citados en el caso del procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II). Con relación a otros detalles se hace referencia también a la desprotección de V para dar el compuesto IV. Las condiciones de la reacción allí citadas son adecuadas también para la desprotección del compuesto XVI. En una forma de realización del procedimiento de conformidad con la invención se lleva a cabo la reacción en presencia de ácidos orgánicos, especialmente de ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo en presencia de ácido fórmico, de ácido acético o de ácido trifluoracético o de sus mezclas. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en presencia del ácido trifluoracético.

Cuando se emplea en lugar de Boc otro grupo protector, se empleará evidentemente un procedimiento para la desprotección adecuado para el grupo protector correspondiente.

La elaboración puede llevarse a cabo en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el caso del procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II).

Procedimiento D

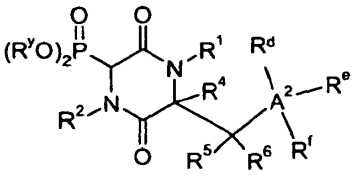
Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la obtención de compuestos de piperazina de la fórmula general I, según el cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX



(IX)

en la que las variables A^1, R^a, R^b y R^c se definen como precedentemente y R^3 significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo, fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo,

con un éster del ácido fosfónico de la fórmula XVII



(XVII)

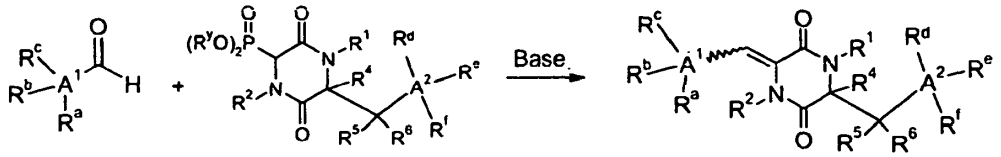
en la que las variables A^2, R^1 R^2, R^4, R^5, R^6, R^d, R^e y R^f se definen como precedentemente y R^y significa C_1-C_4-alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aril-C_1-C_4-alquilo, por ejemplo bencilo,

en presencia de una base.

La reacción precedentemente citada se denomina también como reacción de Wittig-Horner-Emmons.

De manera preferente, R^y significa C_1-C_4-alquilo y, de manera especial, significa metilo o etilo.

De manera preferente este procedimiento es empleado para la obtención de compuestos de la fórmula I.1, en la que R^3 significa H. Con esta finalidad se procede de conformidad con la forma de proceder que ha sido descrita precedentemente, empleándose como compuesto IX el aldehído XII (que corresponde al compuesto IX, en el que R^3 significa H) y éste se hace reaccionar con el éster del ácido fosfónico XVII. Esto se representa en el esquema siguiente:



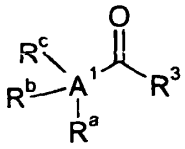
(XII) (XVII) (I.1)

Las variables A^1, A^2, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen en el esquema los significados que han sido citados precedentemente. En este caso R^y significa C_1-C_4-alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, o isobutilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aril-C_1-C_4-alquilo, por ejemplo bencilo. De manera preferente, R^y significa C_1-C_4-alquilo y, sobre todo, significa metilo o etilo.

Las condiciones adecuadas de la reacción son conocidas por el estado de la técnica y han sido descritas, por ejemplo, en las publicaciones J. Org. Chem. 2001, 66(11), 3984-3997 y en Tetrahedron Lett. 1987, 28, 4275, a las que se hace aquí referencia en toda su extensión.

De este modo son adecuadas a título de bases todas las bases usuales en la reacción de Wittig-Horner-Emmons, por ejemplo los hidruros alcalinos tal como el hidruro de sodio y las amidas alcalinas tal como la diisopropilamida de litio. Sin embargo son preferentes las bases más débiles tales como, por ejemplo, las bases no nucleófilas que han sido citadas precedentemente, por ejemplo las amidinas DBU y DBN o los alcoholatos alcalinos estéricamente impedidos tal como el terc.-butanolato de potasio. Los disolventes adecuados son evidentemente apróticos y se eligen, por ejemplo, entre los hidrocarburos halogenados, tales como el cloruro de metileno, el cloroformo y el clorobenceno, y los hidrocarburos aromáticos tales como el benceno y el tolueno.

Básicamente puede ser empleada la reacción de Wittig-Horner-Emmons para la obtención de los compuestos I, en los cuales R^3 no tiene que significar sólo hidrógeno, sino que también puede significar C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo y, de manera especial, puede significar C_1-C_6-alquilo. En este caso se emplea la cetona IX.1 en lugar del aldehído XII (que corresponde al compuesto IX, en el que R^3 no significa hidrógeno)

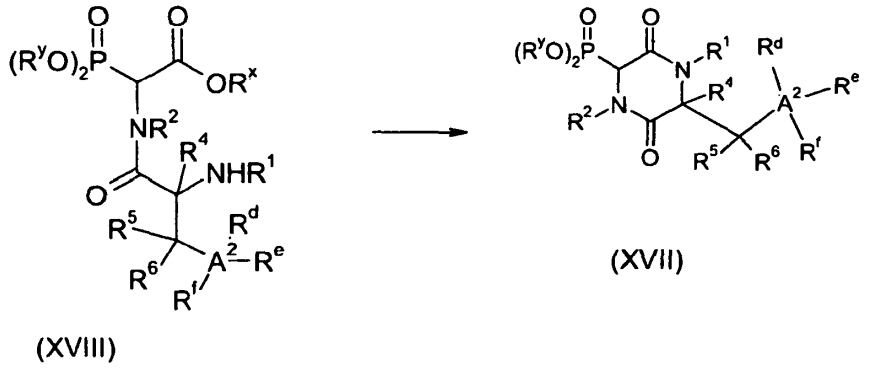


(IX.1)

donde R^3 significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo y, de manera especial, significa C_1-C_6-alquilo.

En este caso son válidas de manera correspondiente las realizaciones que han sido llevadas a cabo precedentemente para la obtención del compuesto de piperazina de la fórmula I.1. Desde luego, en este caso se requieren en la mayoría de las ocasiones condiciones de reacción más drásticas, por ejemplo bases más fuertes, temperaturas más elevadas, tiempos de reacción más prolongados, etc. de tal manera, que la reacción descrita es aplicada según Wittig, Horner y Emmons preferentemente para la obtención de los compuestos I.1.

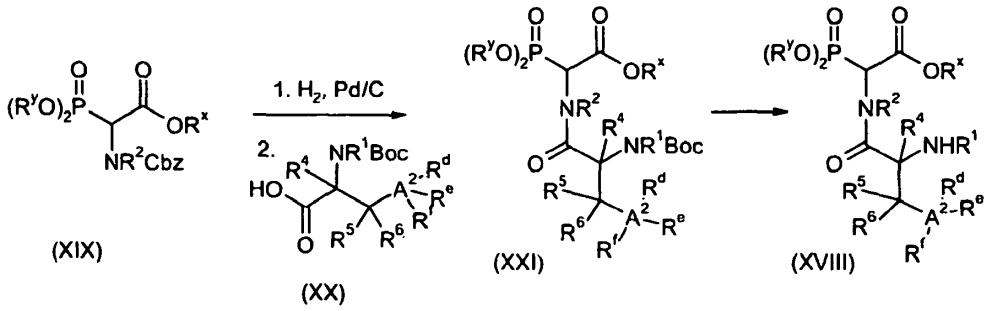
El éster del ácido fosfónico XVII puede ser obtenido, por ejemplo, llevándose a cabo la ciclación del fosfonato XVIII:



Las variables R^y, A^2, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^d, R^e y R^f tienen en el esquema los significados que han sido citados precedentemente. En este caso OR^x significa un grupo disociable enlazado a través de oxígeno, significando R^x de manera preferente C_1-C_6-alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo o hexilo, o fenil-C_1-C_6-alquilo, tal como bencilo.

La ciclación puede llevarse a cabo de manera análoga a la de la ciclación que ha sido descrita precedentemente del compuesto IV para dar el compuesto II.

El fosfonato XVIII puede ser preparado por medio de la copulación del fosfonato XIX, previamente N-desprotegido, con el aminoácido XX N-protegido y, a continuación, disociación de los grupos protectores:



Las variables R^x, R^y, A^2, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^d, R^e y R^f tienen en el esquema los significados que han sido citados precedentemente. En este caso Cbz significa el grupo protector benciloxicarbonilo. En lugar de Cbz y de Boc pueden emplearse también otros grupos protectores de amino.

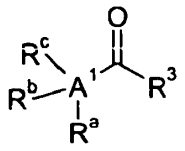
La disociación de los grupos protectores Cbz se lleva a cabo, por regla general, por reducción con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón. De igual modo pueden emplearse otros procedimientos tradicionales para llevar a cabo la disociación de los grupos Cbz. Cuando son empleados otros grupos protectores, su disociación se lleva a cabo, por regla general, de conformidad con los procedimientos adecuados para el grupo correspondiente.

La reacción precedente puede llevarse a cabo de conformidad con el procedimiento descrito en la publicación Tetrahedron 2004, 60, 961-965. De este modo, la copulación en la etapa 2 con el aminoácido XX puede llevarse a cabo en analogía con la obtención del compuesto V a partir de los compuestos VI y VII. La desprotección del compuesto XXI para dar el compuesto XVIII puede llevarse a cabo de manera análoga a la de la desprotección del compuesto V para dar el compuesto IV.

Los fosfonatos XIX pueden ser obtenidos en el comercio o bien pueden ser preparados de conformidad con los procedimientos descritos en la publicación Synthesis 1986, 53-60.

Procedimiento E

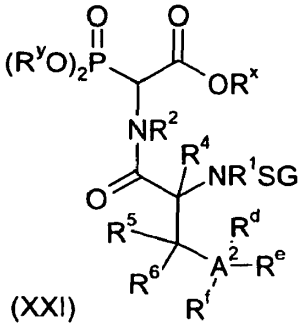
Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para la obtención de compuestos de piperazina de la fórmula general I, según el cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX



(IX)

en la que las variables A^1, R^a, R^b y R^c se definen como precedentemente y R^3 significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo, fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo,

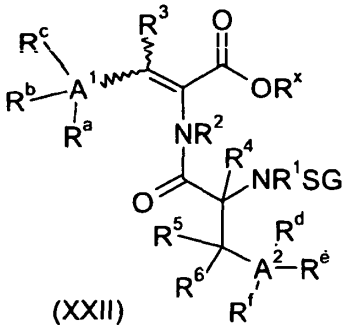
con un éster del ácido fosfónico de la fórmula XXI



(XXI)

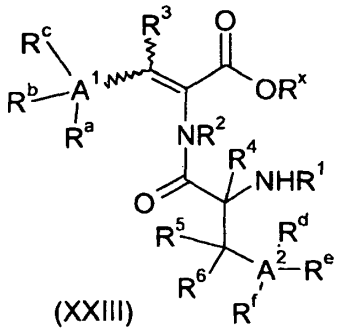
en la que las variables A^2, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^d, R^e y R^f se definen como precedentemente, significando OR_x un grupo disociable enlazado a través de oxígeno, significando R^x, de manera preferente, C_1-C_6-alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo o hexilo, o significa fenil-C_1-C_6-alquilo, tal como bencilo, R^y significa C_1-C_4-alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, o isobutilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aril-C_1-C_4-alquilo, por ejemplo benzoilo, y SG significa un grupo protector de amino, por ejemplo: Boc,

en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula XXII



(XXII)

se elimina el grupo protector de amino obteniéndose el compuesto de la fórmula XXIII



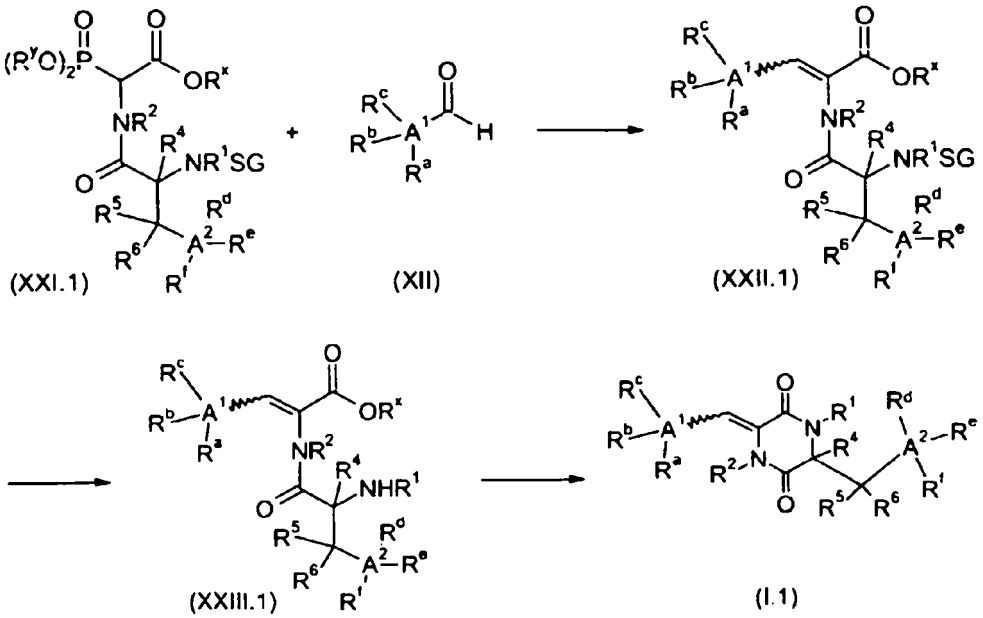
(XXIII)

y el compuesto de la fórmula XXIII se somete a ciclación para dar el compuesto de la fórmula I.

La primera etapa del procedimiento de conformidad con la invención se denomina también como reacción de Wittig-Horner-Emmons.

De manera preferente, R^y significa C_1-C_4-alquilo, de manera especial significa metilo o etilo.

De manera preferente, el procedimiento de conformidad con la invención se emplea para la obtención de los compuestos de la fórmula I.1, en la que R^3 significa hidrógeno. Con esta finalidad, se procede de manera análoga a la forma de proceder que ha sido descrita precedentemente, empleándose en la reacción de Wittig-Horner-Emmons el aldehído XII (que corresponde al compuesto IX, en el que R^3 significa H). Este aldehído se transforma con el éster del ácido fosfónico de cadena abierta XXI.1 en la olefina de la fórmula XXII.1, que se somete a ciclación, tras la eliminación del grupo protector, para dar la piperazina I.1, como puede verse en el esquema siguiente:



(XXI.1) (XII) (XXII.1) (XXIII.1) (I.1)

Las variables A^1, A^2, R^1- R^6, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen en las fórmulas I.1, XII, XXI, XXII.1 y XXIII.1 el significado que ha sido indicado para la fórmula I. En este caso OR^x significa un grupo disociable enlazado a través de oxígeno, significando R^x de manera preferente C_1-C_6-alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo,

isobutilo, pentilo o hexilo, o fenil-C_1-C_6-alquilo, tal como bencilo. R^y significa C_1-C_4-alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, o isobutilo, arilo, por ejemplo fenilo, o aril-C_1-C_4-alquilo, por ejemplo bencilo. De manera preferente R^y significa C_1-C_4-alquilo, de manera especial significa metilo o etilo. SG significa un grupo protector de amino adecuado, especialmente significa Boc.

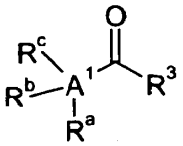
La reacción del fosfonato XXI con el aldehído XII puede llevarse a cabo de manera análoga a la de la reacción, que ha sido descrita precedentemente, del fosfonato XVII con el aldehído XII. La reacción puede llevarse a cabo también de manera análoga a la del procedimiento descrito en las publicaciones Synthesis 1992, 487-490, Synthesis 1992, 482-486 y Synthesis 1984, 53-60, a las cuales se hace aquí referencia en toda su extensión.

La disociación del grupo protector se lleva a cabo, en general, de conformidad con los procedimientos conocidos en la literatura. Cuando SG signifique, por ejemplo, Boc, puede llevarse a cabo la eliminación del grupo protector como se ha descrito precedentemente para el compuesto V, por ejemplo por medio de la reacción del compuesto XXII.1 con un ácido. La realización de la reacción de desprotección puede llevarse a cabo también de manera análoga a la del procedimiento descrito en la publicación Tetrahedron 2004, 60, 961-965, a la que se hace referencia aquí en toda su extensión.

La ciclación del dipéptido XXIII.1 para dar la piperazina I.1 puede llevarse a cabo de manera análoga a la de la reacción del compuesto IV para dar el compuesto II. Sin embargo, en este caso sólo es adecuada la ciclación en presencia de un ácido debido a la presencia del doble enlace. En este caso son válidas, de manera correspondiente, las informaciones que han sido hechas en el caso de la ciclación del compuesto IV con respecto a los ácidos y a los disolventes adecuados y preferentes. La ciclación ácida puede llevarse a cabo también de conformidad con el procedimiento descrito en la publicación Tetrahedron 2004, 60, 961-965, a la que se hace referencia aquí en toda su extensión.

En la reacción de Wittig-Horner-Emmons puede emplearse, en lugar del compuesto XXI.1 N-protegido, por ejemplo protegido con Boc, también el correspondiente compuesto desprotegido de tal manera, que se forme directamente el compuesto XXIII.1. La disociación del grupo protector se lleva a cabo, en general, de conformidad con los procedimientos conocidos en la literatura. Si, por ejemplo, SG significa Boc, la disociación del grupo protector Boc a partir del compuesto XXI puede llevarse a cabo, tal como se ha descrito precedentemente para el compuesto V, por ejemplo por medio de la reacción del compuesto XXI con un ácido. La realización de la reacción de desprotección puede llevarse a cabo también de manera análoga a la del procedimiento que ha sido descrito en la publicación Tetrahedron 2004, 60, 961-965, a la que se hace aquí referencia en toda su extensión.

Básicamente puede ser empleado el procedimiento de conformidad con la invención también para la obtención de los compuestos I, en los cuales R^3 no tiene que significar hidrógeno, sino que también puede significar C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo y, de manera especial, puede significar C_1-C_6-alquilo. En este caso se emplea la cetona IX.1 en lugar del aldehído XII



(IX.1)

donde R^3 significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo y, de manera especial, significa C_1-C_6-alquilo.

En este caso son válidas, de manera correspondiente, las realizaciones dadas precedentemente para la obtención del compuesto de piperazina de la fórmula I.1. Desde luego, en este caso se requieren, en la mayoría de las ocasiones, condiciones de la reacción más drásticas, por ejemplo bases más fuertes, temperaturas más elevadas, tiempos de reacción más prolongados, etc. de tal manera, que la obtención descrita del compuesto I a través del fosfonato XXI es empleada de manera preferente para la obtención de los compuestos I.1.

Procedimiento F

Los compuestos de la fórmula I con $R^1 \neq$ hidrógeno pueden prepararse también haciéndose reaccionar un compuesto de piperazina de la fórmula I, en la que R^1 significa hidrógeno, con un agente de alquilación o con un agente de

acilación, que contenga el resto R^1 diferente de hidrógeno. Tales reacciones pueden llevarse a cabo en analogía con los procedimientos conocidos en la literatura, por ejemplo de conformidad con los métodos descritos en las publicaciones I.O. Donkor *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (19) (2001), 2647-2649, B.B. Snider *et al.*, Tetrahedron 57 (16) (2001), 3301-3307, I. Yasuhiro *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 124(47) (2002), 14017-14019, o M. Falorni *et al.*, Europ. J. Org. Chem. (8) (2000), 1669-1675.

(I) (R^1 = H) (I)

Con esta finalidad se hace reaccionar el compuesto de piperazina de la fórmula I con R^1 = hidrógeno con un agente de alquilación adecuado, denominado a continuación compuesto X^1-R^1, o con un agente de acilación, denominado a continuación compuesto X^2-R^1, obteniéndose un compuesto de piperazina de la fórmula I con $R^1 \neq$ hidrógeno.

En los agentes de alquilación X^1-R^1 puede significar X^1 halógeno o O-SO_2-R^m teniendo R^m el significado de C_1-C_4-alquilo o arilo, que están substituidos, en caso dado, por halógeno, por C_1-C_4-alquilo o por halo-C_1-C_4-alquilo. En los agentes de acilación X^2-R^1, significa X^2 halógeno, especialmente significa Cl. En este caso $R^1 \neq$ hidrógeno y tiene el significado que ha sido indicado precedentemente y significa, de manera especial, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; o COR^{21} o SO_2R^{25}, pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de R^1 y/o pueden portar de uno hasta tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi.

La reacción se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre -78ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, preferentemente comprendidas entre -50ºC y 65ºC, de manera especialmente preferente comprendidas entre -30ºC y 65ºC. Por regla general se lleva a cabo la reacción en un disolvente, de manera preferente en un disolvente orgánico inerte.

Los disolventes adecuados son los compuestos que han sido citados en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II), entre otros el tolueno, el diclorometano, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida o sus mezclas.

En una forma preferente de realización de la invención se lleva a cabo la reacción en tetrahidrofurano.

En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción del compuesto I con R^1 = H con el agente de alquilación o bien con el agente de acilación en presencia de una base. Las bases adecuadas son los compuestos que han sido citados en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II). Las bases se emplean, en general, en cantidades equimolares. De igual modo pueden ser empleadas en exceso o incluso pueden ser empleadas como disolvente. En una forma preferente de realización se aporta la base en cantidades equimolares o en cantidades esencialmente equimolares. En otra forma preferente de realización se utiliza el hidruro de sodio a título de base.

La elaboración se lleva a cabo, por regla general, en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II).

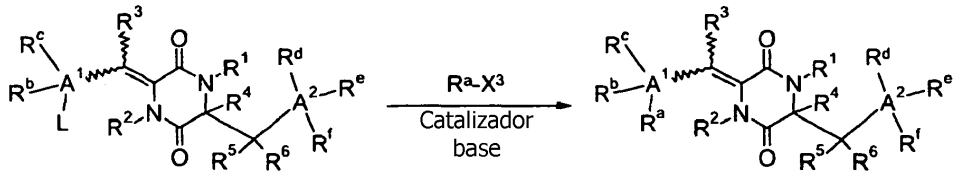
La alquilación o bien la acilación del grupo NR^1, en el que R^1 significa H, puede llevarse a cabo alternativamente también en los productos precursores. De este modo pueden ser N-alquilados o N-acilados por ejemplo los compuestos II, IV, V, XIII, XIV, XVI, XXII o XXIII, en los cuales R^1 significa H, como se ha descrito precedentemente.

Procedimiento G

En analogía con la forma de proceder que ha sido descrita precedentemente, los compuestos I o los productos precursores de los mismos, en los que R^2 significa hidrógeno, pueden hacerse reaccionar con agentes de alquilación R^2-X^1 o con agentes de acilación R^2-X^2, obteniéndose los compuestos de la fórmula I o sus productos precursores con $R^2 \neq$ hidrógeno. Las condiciones de la reacción corresponden a las condiciones que han sido descritas precedentemente.

Procedimiento H

Los compuestos de la fórmula I pueden ser modificados además en el grupo A^1. De este modo pueden ser preparados, por ejemplo, de conformidad con el procedimiento indicado en el esquema siguiente, por medio de la transformación del substituyente R^a, por ejemplo en analogía con los métodos descritos en las publicaciones J. Tsuji, Top. Organomet. Chem. (14) (2005), 332 pp., o J. Tsuji, Organic Synthesis with Palladium Compounds, (1980), 207 pp.



(Ia) (I)

Con esta finalidad se transforma un compuesto de piperazina de la fórmula Ia, que presenta un grupo disociable L adecuado en lugar del substituyente R^a, por medio de la reacción con un componente de copulación, que contiene el grupo R^a (compuesto R^a-X^3), en otro derivado de piperazina de la fórmula I.

La reacción se lleva a cabo, de manera usual, en presencia de un catalizador, de manera preferente en presencia de un catalizador de un metal de transición. Por regla general tiene lugar la reacción en presencia de una base.

Esta secuencia de reacción se ha representado a continuación tomándose como ejemplo el substituyente R^a y puede aplicarse evidentemente de forma análoga para la transformación de los substituyentes R^b y R^c.

Como grupos disociables L entran en consideración, por ejemplo, halógeno o $S(O)_nR^k$, con n = 0, 1, 2 y teniendo R^k el significado de C_1-C_6-alquilo, halo-(C_1-C_6)-alquilo o arilo en caso dado halogenado o substituido con C_1-C_4-alquilo.

Como componentes de copulación X^3-R^a entran en consideración, especialmente, aquellos compuestos, en los que cuando R^a significa C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, arilo o heteroarilo, X^3 significa uno de los grupos siguientes:

- Zn-R' teniendo R' el significado de halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, arilo o heteroarilo;
- $B(OR^m)_2$, teniendo R^m el significado de H o C_1-C_6-alquilo, pudiendo formar una cadena C_2-C_4-alquileno dos substituyentes alquilo en conjunto; o
- SnR^n_3, teniendo R^n el significado de C_1-C_6-alquilo o arilo.

En tanto en cuanto R^a signifique C_2-C_6-alquinilo, X^3 puede significar también hidrógeno.

Para la obtención del compuesto I, en el que R^a significa CN, puede hacerse reaccionar el compuesto Ia, en el que L significa bromo o yodo, también con cianuro de cobre en analogía con los procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, la publicación Organikum, 21ª edición, 2001, Wiley, página 404 y la literatura allí citada).

De conformidad con una forma preferente de realización, se encuentran enlazados L o R^a en los compuestos de la fórmula I sobre un átomo de carbono de A^1 en posición orto con respecto al punto de enlace de A^1.

Esta reacción se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas situadas en el intervalo comprendido entre-78ºC y el punto de ebullición de la mezcla de la reacción, de manera preferente entre -30ºC y 65ºC, de manera especialmente preferente a temperaturas comprendidas entre 30ºC y 65ºC. Por regla general se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base.

Los disolventes adecuados son los compuestos que han sido citados en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II). En una forma de realización del procedimiento de conformidad con la invención se emplea tetrahidrofurano con una cantidad catalítica de agua; en otra forma de realización únicamente se emplea tetrahidrofurano.

Las bases adecuadas son los compuestos que han sido citados en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II).

Las bases son empleadas, en general, en cantidades equimolares. Así mismo pueden ser empleadas en exceso o pueden ser empleadas como disolventes en sí mismos.

En una forma preferente de realización del procedimiento de conformidad con la invención se emplea la base en cantidades equimolares. En otra forma preferente de realización se emplean la trietilamina o el carbonato de cesio a título de base, de manera especialmente preferente se emplea el carbonato de cesio.

Como catalizadores para el procedimiento de conformidad con la invención son adecuados, en principio, los compuestos de los metales de transición Ni, Fe, Pd, o Cu. Es posible, emplear compuestos orgánicos o compuestos inorgánicos. A título de ejemplo pueden citarse: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, o Na_2PdCl_4. En este caso Ph significa fenilo.

Los diversos catalizadores pueden ser empleados tanto individualmente así como, también, en forma de mezclas. En una forma preferente de realización de la invención se emplea el $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

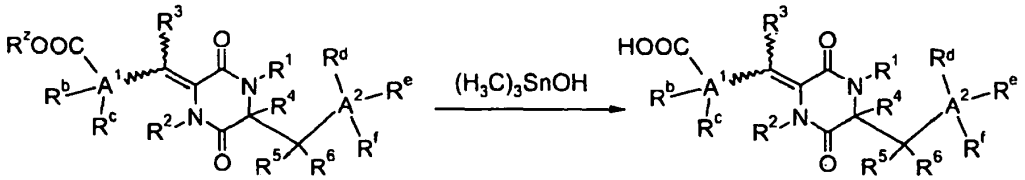
La elaboración puede llevarse a cabo de manera análoga a la de la forma de proceder que ha sido descrita en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II).

La transformación del grupo A^1 puede llevarse a cabo alternativamente también en los productos precursores del compuesto Ia. De este modo, por ejemplo, pueden someterse a la reacción que ha sido descrita precedentemente, a los compuestos II, IV, V, VII, VIII, IX, XI y XII, en los cuales A^1 contiene enlazado un grupo L en lugar del resto R^a.

Procedimiento I

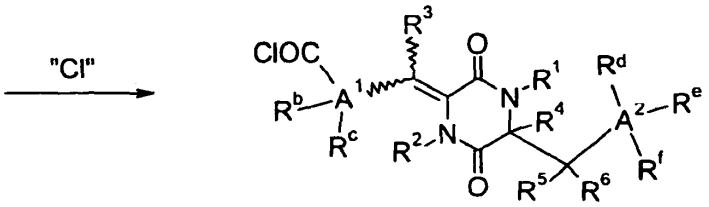
Por otra parte los compuestos de piperazina de la fórmula I, en la que uno de los grupos R^a, R^b o R^c significa COOH, pueden ser preparados a partir del compuesto de piperazina de la fórmula I, en la que R^a, R^b o R^c significan $COOR^z$, teniendo R^z el significado de alquilo, por ejemplo CH_3, por medio de la saponificación del grupo éster. La saponificación se consigue, por ejemplo, por medio de la reacción con $(H_3C)_3SnOH$, por ejemplo según la publicación K. C. Nicolaou *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (44) (2005), 1378. El ácido carboxílico, obtenido de este modo, puede transformarse a continuación, según los métodos estándar de la síntesis orgánica, en caso dado una vez que se haya transformado en el cloruro de acilo, por medio de una reacción con una amina HNR^uR^v o con un alcohol HOR^w, en el éster correspondiente o en la amida correspondiente (véase por ejemplo la publicación Organikum, Autorenkollektiv, Leipzig 1993, 19ª edición, páginas 424, 429). Esta secuencia de reacciones se representa a continuación, tomándose como ejemplo al substituyente R^a y, evidentemente, puede ser aplicada de manera análoga para la transformación de los substituyentes R^b y R^c.

Etapa 1



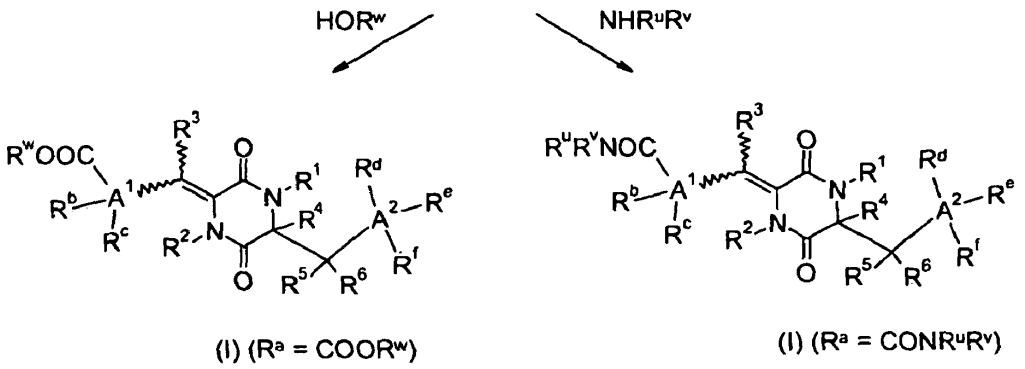
(I) (R^a = $COOR^z$) (I) (R^a = COOH)

Etapa 2



(R^a = COCl)

Etapa 3



Las variables A^1, A^2, R^1-R^6, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen en este esquema los significados que han sido citados precedentemente. En este caso R^u y R^v significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alcoxi; C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilaminosulfonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino] sulfonilo o fenilo, en caso dado substituido. En este caso R^w significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-alquenilo o C_3-C_6-alquinilo. En este caso R^z significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, bencilo, de manera especial significa C_1-C_4-alquilo.

En una primera etapa se saponifica el grupo éster en el compuesto de piperazina I {R^a = $COOR^z$}. La saponificación se consigue, por ejemplo, por medio de la reacción con $(H_3C)_3SnOH$, obteniéndose el ácido libre de I {R^a = COOH}. La reacción para la obtención del ácido libre se lleva a cabo, de manera usual, con un exceso de $(H_3C)_3SnOH$. Por regla general se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte. A los disolventes adecuados pertenecen, de manera especial, el dicloroetano. En general se lleva a cabo la reacción a temperatura elevada, por ejemplo a 80ºC aproximadamente.

En una segunda etapa se transforma el ácido I {R^a = COOH} en su cloruro de acilo (R^a = COCl). La reacción para la obtención del cloruro de acilo se lleva a cabo, de manera usual, a temperaturas comprendidas entre 10ºC y 50ºC, de manera preferente a la temperatura ambiente, por ejemplo de 25ºC. Por regla general se lleva a cabo la reacción en un disolvente orgánico inerte. A los disolventes adecuados pertenece, de manera especial el diclorometano. En una forma preferente de realización se lleva a cabo la reacción en diclorometano y en cantidades catalíticas de dimetilformamida. Para la cloración es adecuada una pluralidad de reactivos, por ejemplo el cloruro de oxalilo o el cloruro de tionilo. De manera preferente se emplean esencialmente cantidades equimolares del reactivo de cloración, especialmente del cloruro de oxalilo.

La reacción con una amina NHR^uR^v, en la reacción subsiguiente, se lleva a cabo de manera usual por medio de la adición de un exceso de la amina correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas comprendido entre 0ºC y 40ºC, de manera preferente a la temperatura ambiente, por ejemplo a 25ºC.

La reacción con un alcohol HOR^w en la reacción subsiguiente se lleva a cabo, de manera usual, por medio de la adición de un exceso tanto del alcohol correspondiente como también de la trietilamina.

La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas comprendido entre 0ºC y 40ºC, de manera preferente a la temperatura ambiente, por ejemplo a 25ºC.

La elaboración puede llevarse a cabo en analogía con la forma de proceder que ha sido descrita en el procedimiento B (ciclación del dipéptido IV para dar la piperazina II).

Los compuestos I y sus sales que pueden ser empleadas en agricultura son adecuados - tanto en forma de mezclas de isómeros así como también en forma de los isómeros puros - como herbicidas. Éstos son adecuados como tales o como agentes formulados de manera correspondiente. Los agentes herbicidas, que contienen al compuesto I o Ia, combaten el crecimiento de las plantas de una manera muy buena sobre superficies no cultivadas, de manera especial con elevadas cantidades de aplicación. En cultivos tales como trigo, arroz, maíz, soja y algodón éstos compuestos actúan contra las malas hierbas y contra las hierbas dañinas, sin dañar de una forma digna de consideración a las plantas de cultivo. Este efecto se presenta ante todo en el caso de bajas cantidades de aplicación.

En función del método de aplicación correspondiente, los compuestos I o Ia o bien los agentes que los contienen pueden ser empleados así mismo en un amplio número de plantas de cultivo para combatir a las plantas indeseadas. De forma ejemplificativa entran en consideración los cultivos siguientes:

Allium cepa, *Ananas comosus, Arachis hypogaea, Asparagus officinalis, Avena sativa, Beta vulgaris* spec. *altissima, Beta vulgaris* spec. *rapa, Brassica napus* var. *napus, Brassica napus* var. *napobrassica, Brassica rapa* var. *silvestris, Brassica oleracea, Brassica nigra, Camellia sinensis, Carthamus tinctorius, Carya illinoinensis, Citrus limon, Citrus sinensis, Coffea arabica* (*Coffea canephora, Coffea liberica*), *Cucumis sativus, Cynodon dactylon, Daucus carota, Elaeis guineensis, Fragaria vesca, Glycine max, Gossypium hirsutum*, (*Gossypium arboreum, Gossypium herbaceum, Gossypium vitifolium*), *Helianthus annuus, Hevea brasiliensis, Hordeum vulgare, Humulus lupulus, Ipomoea batatas, Juglans regia, Lens culinaris, Linum usitatissimum, Lycopersicon lycopersicum, Malus* spec., *Manihot esculenta, Medicago sativa, Musa* spec., *Nicotiana tabacum* (*N. rustica*), *Olea europaea, Oryza sativa, Phaseolus lunatus, Phaseolus vulgaris, Picea abies, Pinus* spec., *Pistacia vera, Pisum sativum, Prunus avium, Prunus persica, Pyrus communis, Prunus armeniaca, Prunus cerasus, Prunus dulcis* y *prunus domestica, Ribes sylvestre, Ricinus communis, Saccharum officinarum, Secale cereale, Sinapis alba, Solanum tuberosum, Sorghum bicolor* (*s. vulgare*), *Theobroma cacao, Trifolium pratense, Triticum aestivum, Triticale, Triticum durum, Vicia faba, Vitis vinifera, Zea mays*.

Por otra parte, los compuestos I pueden ser aplicados también en cultivos, que sean tolerantes frente al efecto de los herbicidas por medio de selección con inclusión de los métodos de ingeniería genética.

Por otra parte, los compuestos I pueden ser empleados también en cultivos que sean tolerantes frente a los insecticidas o frente al ataque fúngico por medio de selección, con inclusión de los métodos de ingeniería genética.

Por otra parte, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son adecuados también para la defoliación y/o para la desecación de partes de las plantas, para lo cual entran en consideración las plantas de cultivo tales como el algodón, las patatas, la colza, el girasol, la soja o las habas comunes, especialmente el algodón. Por consiguiente se han encontrado agentes para llevar a cabo la desecación y/o la defoliación de plantas, procedimientos para la obtención de estos agentes y procedimientos para llevar a cabo la desecación y/o la defoliación de plantas con los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados como desecantes de manera especial para llevar a cabo la desecación de las partes aéreas de las plantas de cultivo tales como patatas, colza, girasol y soja así como también de los cereales. De este modo se posibilita una recogida de la cosecha completamente mecánica de estas plantas de cultivo importantes.

Así mismo tiene interés económico el hecho de facilitar la recolección, que se posibilita por medio de la caída o la disminución de la sujeción al árbol, concentrada en el tiempo, en el caso de cítricos, de aceitunas o en otros tipos y variedades de frutos de pepita, frutos de hueso y frutos de cáscara. De la misma manera es esencial el mismo mecanismo, es decir el hecho de favorecer la formación de tejidos separadores entre la parte del fruto o de la hoja y del tallo de las plantas, para un deshojado perfectamente controlable de las plantas útiles, especialmente en el caso del algodón.

Así mismo, la reducción del intervalo de tiempo, en el que maduran las plantas individuales de algodón, conduce a una mayor calidad de la fibra después de la cosecha.

Los compuestos I o bien los agentes herbicidas que los contienen, pueden ser aplicados, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas directamente pulverizables, de polvos, de suspensiones, incluso en forma de suspensiones o de dispersiones acuosas, oleaginosas o de otro tipo altamente concentradas, de emulsiones, de dispersiones oleaginosas, de pastas, de agentes espolvoreables, de agentes esparcibles o de granulados por medio de pulverización, nebulizado, espolvoreado, esparcido, regado o tratamiento de las semillas o bien la formación de mezclas con la semilla. Las formas de aplicación dependen de la finalidad de la utilización; en cualquier caso deben garantizar una distribución lo más fina posible de los productos activos de conformidad con la invención.

Los agentes herbicidas contienen una cantidad con actividad herbicida de, al menos, un compuesto de la fórmula I o de una sal que puede ser empleada en agricultura de I y productos auxiliares, usuales para la formulación de los agentes para la protección de las plantas.

Ejemplos de agentes auxiliares usuales, para la formulación de los agentes para la protección de las plantas, son los productos auxiliares inertes, los excipientes sólidos, los productos tensioactivos (tales como agentes dispersantes, coloides protectores, emulsionantes, humectantes y adhesivos), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes protectores contra las heladas, desespumantes, en caso dado colorantes y pegamentos para las formulaciones para las semillas.

Ejemplos de espesantes (es decir compuestos que proporcionan a la formulación un comportamiento a la fluencia modificado, es decir una elevada viscosidad en estado de reposo y una baja viscosidad en estado de movimiento) son los polisacáridos tales como la goma xantano (Kelzan® de la firma Kelco), Rhodopol® 23 (Rhone Poulenc) o Veegum® (firma R.T. Vanderbilt) así como los minerales estratificados orgánicos e inorgánicos tales como Attaclay® (firma Engelhardt).

Ejemplos de agentes antiespumantes son las emulsiones de silicona (tales como, por ejemplo, Silikon® SRE, firma Wacker o Rhodorsil® de la firma Rhodia), los alcoholes de cadena larga, los ácidos grasos, las sales de los ácidos grasos, los compuestos fluororgánicos y sus mezclas.

Los bactericidas pueden ser aportados para llevar a cabo la estabilización de la formulación herbicida acuosa. Ejemplos de bactericidas son aquellos bactericidas que están basados en el diclorofeno y en el hemiformal del alcohol bencílico (Proxel® de la firma ICI o Acticide® RS de la firma Thor Chemie y Kathon® MK de la firma Rohm & Haas) así como los derivados de la isotiazolinona tales como las alquilisotiazolinonas y las benzoisotiazolinonas (Acticide MBS de la firma Thor Chemie).

Ejemplos de agentes protectores contras las heladas son el etilenglicol, el propilenglicol, la urea o la glicerina.

Ejemplos de colorantes son tanto los pigmentos poco solubles en agua así como también los colorantes solubles en agua. Como ejemplos pueden citarse los colorantes que son conocidos bajo las denominaciones Rhodamin B, C.I. Pigment Red 112 y C.I. Solvent Red 1, así como los denominados pigment blue 15:4, pigment blue 15:3, pigment blue 15:2, pigment blue 15:1, pigment blue 80, pigment yellow 1, pigment yellow 13, pigment red 112, pigment red 48:2, pigment red 48:1, pigment red 57:1, pigment red 53:1, pigment orange 43, pigment orange 34, pigment orange 5, pigment green 36, pigment green 7, pigment white 6, pigment brown 25, basic violet 10, basic violet 49, acid red 51, acid red 52, acid red 14, acid blue 9, acid yellow 23, basic red 10, basic red 108.

Ejemplos de adhesivos son la polivinilpirrolidona, el acetato de polivinilo, el alcohol polivinílico y la tilosa.

Como aditivos inertes entran en consideración, por ejemplo:

Fracciones de aceites minerales con un punto de ebullición medio hasta elevado, tales como el queroseno o el aceite diesel, además los aceites de alquitrán de carbón así como los aceites de origen vegetal o animal, los hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo la parafina, la tetrahidronaftalina, las naftalinas alquiladas o sus derivados, los bencenos alquilados o sus derivados, los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el propanol, el butanol, el ciclohexanol, las cetonas tal como la ciclohexanona o los disolventes polares fuertes, por ejemplo las aminas tal como la N-metilpirrolidona o el agua.

Los excipientes sólidos son las tierras minerales tales como los ácidos silícicos, los geles de sílice, los silicatos, el talco, el caolín, la piedra calcárea, la cal, la creta, la arcilla ferruginosa, los loess, la arcilla, la dolomita, la tierra de diatomeas, el sulfato de calcio y el sulfato de magnesio, el óxido de magnesio, los materiales sintéticos molidos, los abonos tales como el sulfato de amonio, el fosfato de amonio, el nitrato de amonio, la urea y los productos vegetales tales como el harina de cereales, el harina de corteza de árbol, el serrín de madera y el harina de cáscaras de nueces, el polvo de celulosa u otros excipientes sólidos.

Como productos tensioactivos (adyuvantes, humectantes, adhesivos, dispersantes así como emulsionantes) entran en consideración las sales alcalinas, las sales alcalinotérreas y de amonio de los ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo de los ácidos ligninsulfónicos (por ejemplo tipos Borrespers, Borregaard), de los ácidos fenolsulfónicos, de los ácidos naftalinsulfónicos (tipos Morwet, Akzo Nobel) y del ácido dibutilnaftalinsulfónico (tipos Nekal, BASF AG), así como de los ácidos grasos, los alquilsulfonatos y los alquilarilsulfonatos, los sulfatos de alquilo, de lauriléter y de alcoholes grasos, así como las sales de los hexadecanoles, de los heptadecanoles y de los octadecanoles sulfatados, así como de los glicoléteres de los alcoholes grasos, los productos de condensación de la naftalina sulfonada y de sus derivados con formaldehído, los productos de condensación de la naftalina o bien de los ácidos naftalinsulfónicos con fenol y con formaldehído, los polioxietilenoctilfenoléteres, el isooctilfenol, el octilfenol o el nonifenol, etoxilados, los alquilfenilpoliglicoléteres, los tributilfenilpoliglicoléteres, los alquilarilpoliéteralcoholes, el alcohol isotridecílico, los condensados de óxido de etileno y alcoholes grasos, el aceite de ricino etoxilado, los polioxietilenalquiléteres o los polioxipropilenalquiléteres, el poliglicoléteracetato de alcohol láurico, los ésteres de sorbita, las lejías sulfíticas de lignina así como las proteínas, las proteínas desnaturalizadas, los polisacáridos (por ejemplo la metilcelulosa), los almidones modificados de manera hidrófuga, el alcohol polivinílico (tipos Mowiol Clariant), los policarboxilatos (BASF AG, tipos Sokalan), los polialcoxilatos, la polivinilamina (BASF AG, tipos Lupamin), la polietilenimina (BASF AG, tipos Lupasol), la polivinilpirrolidona y sus copolímeros.

Los agentes pulverizables, esparcibles y rociables pueden ser preparados por medio de la mezcla o de la molienda conjunta de las substancias activas con un excipiente sólido.

Los granulados, por ejemplo los granulados para recubrimiento, para impregnación y homogéneos pueden ser preparados por medio de la unión de los productos activos sobre excipientes sólidos.

Las formas de aplicación acuosas pueden ser preparadas a partir de concentrados en emulsión, de suspensiones, de pastas, de polvos humectables o de granulados dispersables en agua, por medio de la adición de agua. Para la obtención de emulsiones, pastas o dispersiones oleaginosas pueden homogeneizarse en agua los compuestos de la fórmula I o Ia como tales o disueltos en un aceite o disolvente, por medio de agentes humectantes, adhesivos, dispersantes o emulsionantes. Sin embargo también pueden prepararse concentrados constituidos por la substancia activa, los agentes humectantes, adhesivos, dispersantes o emulsionantes y, eventualmente, disolventes o aceites, que sean adecuados para ser diluidos con agua.

Las concentraciones de los compuestos de la fórmula I en las preparaciones listas para su aplicación pueden variar dentro de amplios límites. Las formulaciones contienen, en general, desde un 0,001 hasta un 98% en peso, de manera preferente desde un 0,01 hasta un 95% en peso, al menos, de un producto activo. Los productos activos se emplean en este caso con una pureza comprendida entre el 90% y el 100%, de manera preferente comprendida entre el 95% y el 100% (de conformidad con el espectro RMN).

Los compuestos I de conformidad con la invención pueden ser formulados, por ejemplo, de la mantera siguiente:

1. *Productos para la dilución en agua*

A *Concentrados solubles en agua*

Se disuelven 10 partes en peso de producto activo en 90 partes en peso de agua o de un disolvente soluble en agua. Alternativamente se añadirán agentes humectantes u otros agentes auxiliares. Por medio de la dilución en agua se disuelve el producto activo. De este modo, se obtiene una formulación con un contenido en producto activo del 10% en peso.

B *Concentrados dispersables*

Se disuelven 20 partes en peso de producto activo en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un agente dispersante, por ejemplo la polivinilpirrolidona. Por medio de una dilución en agua se produce una dispersión. El contenido en producto activo es del 20% en peso

C *Concentrados emulsionables*

Se disuelven 15 partes en peso de producto activo en 75 partes en peso de un disolvente orgánico (por ejemplo hidrocarburos alquilaromáticos) con adición de dodecilbencenosulfonato de Ca y de etoxilato de aceite de ricino (respectivamente 5 partes en peso). Por medio de la dilución en agua se produce una emulsión. La formulación tiene un contenido en producto activo del 15% en peso.

D *Emulsiones*

Se disuelven 25 partes en peso de producto activo en 35 partes en peso de un disolvente orgánico (por ejemplo hidrocarburos alquilaromáticos) con adición de dodecilbencenosulfonato de Ca y de etoxilato de aceite de ricino (respectivamente 5 partes en peso). Esta mezcla se incorpora por medio de una máquina emulsionante (por ejemplo Ultraturrax) en 30 partes en peso de agua y se lleva hasta una emulsión homogénea. Por medio de la dilución en agua se produce una emulsión. La formulación tiene un contenido en producto activo del 25% en peso.

E *Suspensiones*

Se desmenuzan 20 partes en peso de producto activo, por medio de la adición de 10 partes en peso de agentes dispersantes y humectantes y de 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico, en un molino de bolas, con agitador, para dar una suspensión fina del producto activo. Por medio de la dilución en agua se produce una suspensión estable del producto activo. El contenido en producto activo en la formulación es del 20% en peso.

F *Granulados dispersables en agua y solubles en agua*

Se muelen finamente 50 partes en peso de producto activo con adición de 50 partes en peso de agentes dispersantes y de agentes humectantes y se prepara por medio de dispositivos industriales (por ejemplo por extrusión, con torre de pulverización, con lecho fluidificado) como granulados dispersables en agua o solubles en agua. Por medio de la dilución en agua se produce una dispersión estable o una solución estable del producto activo. La formulación tiene un contenido en producto activo del 50% en peso.

G *Polvos dispersables en agua y solubles en agua*

Se muelen 75 partes en peso de producto activo con adición de 25 partes en peso de agentes dispersantes y de agentes humectantes así como de gel de ácido silícico, en un molino de rotor-estator. Por medio de la dilución en agua se produce una dispersión estable o una solución estable del producto activo. El contenido en producto activo de la formulación es del 75% en peso.

H *Formulaciones en forma de gel*

Se muelen, en un molino de bolas, 20 partes en peso de producto activo, 10 partes en peso de agente dispersante, 1 parte en peso de agente gelificante y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para formar una suspensión fina. Por medio de la dilución con agua se produce una suspensión estable con un contenido del 20% en peso de producto activo.

2. *Productos para la aplicación directa*

I *Polvos*

Se muelen finamente 5 partes en peso de producto activo y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. De este modo se obtiene un agente pulverizable con un contenido en producto activo del 5% en peso.

J) *Granulados (GR, FG, GG, MG)*

Se muelen finamente 0,5 partes en peso de producto activo y se combinan con 99,5 partes en peso de productos de soporte. Los procedimientos usuales en este caso son la extrusión, el secado por pulverización o el lecho fluidificado. De este modo se obtiene un granulado para la aplicación directa con un contenido en producto activo del 0,5% en peso.

K) *Soluciones de volumen ultra bajo ULV (UL)*

Se disuelven 10 partes en peso de producto activo en 90 partes en peso de un disolvente orgánico, por ejemplo el xileno. De este modo se obtiene un producto para la aplicación directa con un contenido en producto activo del 10% en peso.

A continuación se indican formulaciones concretas:

I. se disuelven 20 partes en peso del compuesto de la fórmula I en una mezcla, que está constituida por 80 partes en peso de benceno alquilado, 10 partes en peso del producto de adición de 8 a 10 moles de óxido de etileno sobre 1 mol de la N-monoetanolamida del ácido oleico, 5 partes en peso de la sal de calcio del ácido dodecilbencenosulfónico y 5 partes en peso del producto de adición de 40 moles de óxido de etileno sobre 1 mol de aceite de ricino. Por medio de la aplicación por riego y la fina distribución de la solución en 100.000 partes en peso de agua se obtiene una dispersión acuosa, que contiene un 0,02% en peso del producto activo.

II. se disuelven 20 partes en peso del compuesto de la fórmula I en una mezcla, que está constituida por 40 partes en peso de ciclohexanona, 30 partes en peso de isobutanol, 20 partes en peso del producto de adición de 7 moles de óxido de etileno sobre 1 mol de isooctilfenol y 10 partes en peso del producto de adición de 40 moles de óxido de etileno sobre 1 mol de aceite de ricino. Por medio del vertido y de la fina distribución de la solución en 100.000 partes en peso de agua se obtiene una dispersión acuosa, que contiene un 0,02% en peso del producto activo.

III. se disuelven 20 partes en peso del compuesto de la fórmula I en una mezcla, que está constituida por 25 partes en peso de ciclohexanona, 65 partes en peso de una fracción de aceite mineral con un punto de ebullición comprendido entre 210 y 280ºC y 10 partes en peso del producto de adición de 40 moles de óxido de etileno sobre 1 mol de aceite de ricino. Por medio del vertido y de la fina distribución de la solución en 100.000 partes en peso agua se obtiene una dispersión acuosa, que contiene un 0,02% en peso del producto activo.

IV. se mezclan perfectamente 20 partes en peso del compuesto de la fórmula I con 3 partes en peso de la sal de sodio del ácido diisobutilnaftalinsulfónico, 17 partes en peso de la sal de sodio de un ácido ligninsulfónico procedente de una lejía sulfítica y 60 partes en peso de gel de ácido silícico en estado pulverulento y se muelen en un molino de martillos. Por medio de una fina distribución de la mezcla en 20.000 partes en peso de agua se obtiene un caldo pulverizable, que contiene un 0,1% en peso del producto activo.

V. se mezclan 3 partes en peso del compuesto de la fórmula I con 97 partes en peso de caolín finamente dividido. Se obtiene de este modo un agente en forma de polvo, que contiene un 3% en peso del producto activo.

VI. se mezclan íntimamente 20 partes en peso del compuesto de la fórmula I con 2 partes en peso de sal de calcio del ácido dodecilbencenosulfónico, 8 partes en peso de poliglicoléter de alcohol graso, 2 partes en peso de sal de sodio de un condensado de fenol-urea-formaldehído y 68 partes en peso de un aceite mineral parafínico. Se obtiene una dispersión oleaginosa estable.

VII. se disuelve 1 parte en peso del compuesto de la fórmula I en una mezcla, que está constituida por 70 partes en peso de ciclohexanona, 20 partes en peso de isooctilfenol etoxilado y 10 partes en peso de aceite de ricino etoxilado. Se obtiene un concentrado en emulsión estable.

VIII. se disuelve 1 parte en peso del compuesto de la fórmula I en una mezcla, que está constituida por 80 partes en peso de ciclohexanona y 20 partes en peso de Wettol® EM 31 (emulsionante no iónico a base de aceite de ricino etoxilado). Se obtiene un concentrado en emulsión estable.

La aplicación de los compuestos I o de los agentes herbicidas, que los contienen, puede llevarse a cabo según procedimientos en prebrote, según procedimientos en postbrote o junto con las simientes de una planta de cultivo. Así mismo, existe la posibilidad de aplicar los agentes herbicidas o bien los productos activos, aplicándose las simientes de una planta de cultivo, que han sido tratadas previamente con los agentes herbicidas o bien los productos activos. Cuando los productos activos sean menos compatibles para ciertas plantas de cultivo, podrán emplearse técnicas de aplicación, en las que los agentes herbicidas sean pulverizados con ayuda de dispositivos pulverizadores de tal manera, que las hojas de las plantas de cultivo sensibles no queden alcanzadas dentro de lo posible, mientras que los productos activos lleguen hasta las hojas de las plantas no deseadas, que crecen por debajo, o hasta la superficie del terreno no cubierta (post-directed, lay-by).

En otra forma de realización puede tener lugar la aplicación de los compuestos de la fórmula I o bien de los agentes herbicidas por medio de un tratamiento de las simientes.

El tratamiento de las simientes comprende, de manera esencial, todas las técnicas familiares para el técnico en la materia (seed dressing, seed coating, seed dusting, seed soaking, seed film coating, seed multilayer coating, seed encrusting, seed dripping, y seed pelleting") basadas en los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, o bien los agentes preparados por medio de las mismas. En este caso, los agentes herbicidas pueden ser aplicados en forma diluida o no diluida.

El concepto de simientes abarca a las simientes de cualquier tipo, tales como, por ejemplo, granos, semillas, frutos, tubérculos, esquejes y formas similares. De manera preferente, el concepto de simiente describe en este caso los granos y las semillas.

Como simientes pueden emplearse las simientes de las plantas de cultivo, que han sido citadas precedentemente, así como también las simientes de plantas obtenidas por vía transgénica o por medio de los métodos tradicionales de selección.

Las cantidades empleadas de producto activo se encuentran comprendidas, según el objetivo de la campaña, de la estación del año, de las plantas objetivo y del estadio de crecimiento, entre 0,001 y 3,0, de manera preferente entre 0,01 y 1,0 kg/ha de substancia activa (s. a.). Para el tratamiento de las simientes se emplean los compuestos I, de manera usual, en cantidades comprendidas entre 0,001 y 10 kg para cada 100 kg de simientes.

Para ampliar el espectro de actividad y para conseguir efectos sinérgicos, los compuestos de la fórmula I pueden mezclarse con un gran número de representantes de otros grupos de productos activos herbicidas o reguladores del crecimiento y pueden ser aplicados de manera conjunta. A título de ejemplo entran en consideración como componentes de mezcla los 1,2,4-tiadiazoles, los 1,3,4-tiadiazoles, las amidas, el ácido aminofosfórico y sus derivados, los aminotriazoles, las anilidas, los ácidos (het)-ariloxialcanoicos y sus derivados, el ácido benzoico y sus derivados, las benzotiadiazinonas, las 2-aroil-1,3-ciclohexanodionas, las 2-hetaroil-1,3-ciclohexanodionas, las hetaril-aril-cetonas, las bencilisoxazolidinonas, los derivados de meta-CF_3-fenilo, los carbamatos, el ácido quinolinacarboxílico y sus derivados, las cloroacetanilidas, los derivados de ciclohexenonoximéteres, las diazinas, el ácido dicloropropiónico y sus derivados, los dihidrobenzofuranos, las dihidrofuran-3-onas, las dinitroanilinas, los dinitrofenoles, el difeniléter, los dipiridilos, los ácidos halogenocarboxílicos y sus derivados, las ureas, los 3-feniluracilos, los imidazoles, las imidazolinonas, las N-fenil-3,4,5,6-tetrahidroftalimidas, los oxadiazoles, los oxiranos, los fenoles, los ésteres de los ácidos ariloxifenoxipropiónicos o heteroariloxifenoxipropiónicos, el ácido fenilacético y sus derivados, el ácido fenilpropiónico y sus derivados, los pirazoles, los fenilpirazoles, las piridazinas, el ácido piridinocarboxílico y sus derivados, los pirimidiléteres, las sulfonamidas, las sulfonilureas, las triazinas, las triazinonas, las triazolinonas, las triazolcarboxamidas, los uracilos, las fenilpirazolinas, las azolinas y sus derivados.

Por otra parte, puede ser útil llevar a cabo la aplicación de los compuestos I individualmente o en conjuntamente en combinación con otros herbicidas o incluso mezclados con otros agentes protectores de las plantas, por ejemplo con agentes para la lucha contra las pestes o contra los hongos fitopatógenos o bien las bacterias fitopatógenas. Así mismo es interesante la miscibilidad con soluciones de sales minerales, que son empleadas para aumentar la carencia de alimentación o bien la carencia de elementos en trazas. Así mismo pueden aportarse otros aditivos tales como aceites o concentrados oleaginosos no fitotóxicos.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención.

A **Ejemplos de obtención**

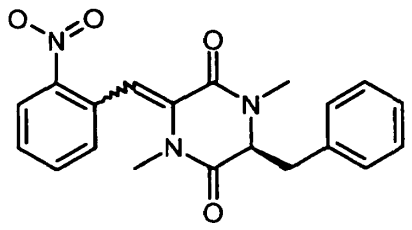
Los productos se caracterizaron por medio de su tiempo de retención RT (en minutos) en una cromatografía líquida de alto rendimiento HPLC/MS (High Performance Liquid Chromatographie combinada con la espectrometría de masas), por medio de la RMN o por medio de su punto de fusión (m.p.).

Columna HPLC: columna RP-18 (Chromolith Speed ROD de Merck KgaA, Alemania) eluyente: acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluoracético (TFA)/agua + 0,1% de TFA en un gradiente desde 5:95 hasta 95:5 en 5 minutos, a 40ºC.

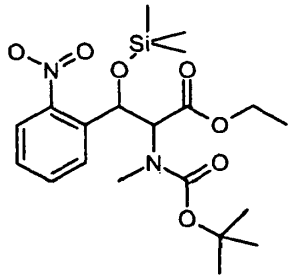
MS: ionización por electrospray cuádruple, 80 V (modo positivo).

Ejemplo 1

3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-nitro-bencilideno)-piperazin-2,5-diona



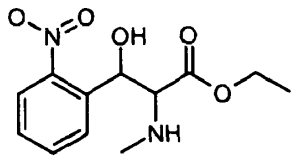
1.1 *2-(terc.-Butoxicarbonil-metil-amino)-3-(2-nitro-fenil)-3-trimetilsilaniloxi-propionato de etilo*



Se añadió lentamente, gota a gota, a -78ºC, solución de di-isopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano/n-heptano, 46 ml, 92 mmoles) al (terc.-butoxicarbonilmetilamino)acetato de etilo (20 g, 92 mmoles) en THF (absoluto, 50 ml). Se continúa agitando durante 3 horas a esta temperatura. A continuación se añadió lentamente, gota a gota, 2-nitrobenzaldehído (13,6 g, 90 mmoles) en THF (tetrahidrofurano, absoluto, 30 ml). Se continuó agitando durante 1,5 horas a -78ºC, antes de añadir, gota a gota, cloruro de trimetilsililo (10 g, 92 mmoles). La solución de la reacción se calentó lentamente (12 horas) hasta la temperatura ambiente y, a continuación, se concentró por evaporación en el evaporador rotativo. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó, se secó y se concentró por evaporación. El residuo obtenido de este modo se purificó a continuación por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 7,1 g (18%) de un isómero apolar, que se hizo reaccionar a continuación en la etapa siguiente.

M+Na (m/z): 463.

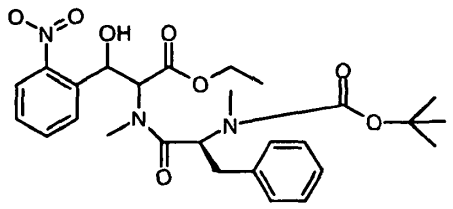
1.2 *3-Hidroxi-2-metilamino-3-(2-nitro-fenil)-propionato de etilo*



Se añadió ácido trifluoracético (20 ml) al 2-(terc.-butoxicarbonilmetilamino)-3-(2-nitrofenil)-3-trimetilsilaniloxi-propionato de etilo (8,6 g, 19,5 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) y se continuó agitando durante 12 horas a la temperatura ambiente. A continuación se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ (saturada), se separaron las fases y se concentraron por evaporación. El residuo obtenido de este modo se purificó por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, hexano/acetato de etilo). De este modo se obtuvieron 1,7 g (32%) del compuesto objetivo, en forma de producto sólido amarillo claro.

M+1 (m/z): 269.

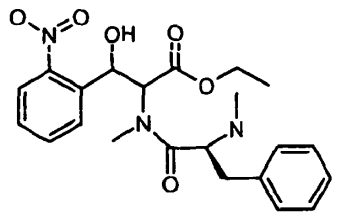
1.3 *2-{[2-(terc.-Butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionil]-metil-amino}-3-hidroxi-3-(2-nitro-fenil)-propionato de etilo*



Se agitaron durante 3 días en THF (absoluto, 50 ml) el 3-hidroxi-2-metilamino-3-(2-nitrofenil)-propionato de etilo (1,7 g, 6,3 mmoles), el ácido 2-(terc.-butoxicarbonilmetilamino)-3-fenilpropiónico (2 g, 7 mmoles), la N-etildiisopropilamina (4,5 g, 35 mmoles) y EDAC (3 g, 15,6 mmoles). La solución de la reacción se concentró en el evaporador rotativo. El residuo se recogió en acetato de etilo y la solución obtenida se lavó, se secó y se concentró por evaporación. De este modo se obtuvieron 2,1 g (63%) del compuesto objetivo en forma de aceite amarillo claro.

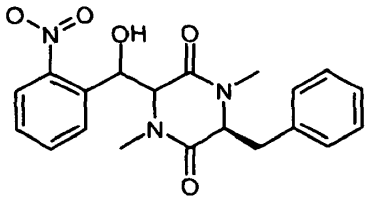
M+1 (m/z): 530.

1.4 *3-Hidroxi-2-[metil-(2-metilamino-3-fenil-propionil)-amino]-3-(2-nitrofenil)-propionato de etilo*



Se añadió ácido trifluoracético (10 ml) al 2-{[2-(terc.-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionil]-metil-amino}-3-hidroxi-3-(2-nitro-fenil)-propionato de etilo (2,1 g, 3,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml), se continuó agitando durante 2 horas a la temperatura y se concentró por evaporación a continuación en el evaporador rotativo. El residuo, obtenido de este modo, se hizo reaccionar en la etapa siguiente como producto en bruto.

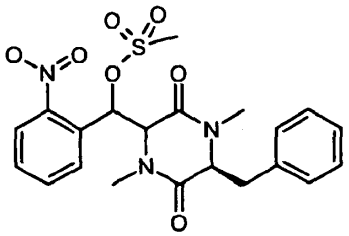
1.5 *3-Bencil-6-[hidroxi-(2-nitro-fenil)-metil]-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona*



El residuo, obtenido en 1.4, se recogió en THF (50 ml) y se combinó con NH_4OH (25% en H_2O, 10 ml). Se agita a la temperatura ambiente durante 12 horas. Tras adición de H_2O (100 ml) se extrae con metil-terc.-butiléter, la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación. El residuo, obtenido de este modo, se purifica por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, hexano/acetato de etilo). De este modo se obtienen 0,57 g (38%) de un isómero polar, que se hace reaccionar a continuación en la etapa siguiente.

M+1 (m/z): 384.

1.6 *Metanosulfonato de [(5-bencil-1,4-dimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-il)-(2-nitrofenil)metilo]*



Se añade DMAP (1,8 g, 14,7 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (30 ml) a la 3-bencil-6-[hidroxi-(2-nitrofenil)-metil]-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona (5,5 g, 14,3 mmoles) en piridina (100 ml), se continuó agitando durante 12 horas a la temperatura ambiente y se concentró por evaporación a continuación en el evaporador rotativo. Tras adición de H_2O y CH_2Cl_2 se separan por filtración a través de una nutcha las resinas negras insolubles, se separan las fases y la fase orgánica se concentra por evaporación. El residuo, obtenido de este modo, se purificó por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, hexano/acetato de etilo). De este modo se obtuvieron 5,1 g (77%) del compuesto objetivo en forma de espuma amarillo claro.

M+1 (m/z): 462.

1.7 *3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-nitro-bencilideno)-piperazin-2,5-diona*

Se añadió lentamente, gota a gota, a 0ºC, DBU (1,4 g, 9 mmoles) al metanosulfonato de [(5-bencil-1,4-dimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-il)-(2-nitrofenil)-metilo] (4,25 g, 9 mmoles) en THF (100 ml) y se continuó agitando durante 4 horas a 0ºC. A continuación se ajustó a esta temperatura con ácido cítrico (10%) a pH 7 y a continuación se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Tras adición de H_2O y de acetato de etilo se separaron las fases y la fase orgánica se concentró por evaporación. El residuo, obtenido de este modo, se purificó por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, metil-terc.-butiléter/acetato de etilo). De este modo se obtuvieron 2,5 g (76%) del compuesto objetivo en forma de espuma amarilla.

La mezcla de isómeros Z:E, obtenida de este modo, se separó por medio de una MPLC preparativa (gel de sílice: Merck Lichroprep RP-18 (40-63 μm), MeOH:H_2O = 60:40). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) del isómero separado:

a) δ = 2,62 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,05 (d, 2H).

b) δ = 2,91 (s, 3H), 3,15 (dm, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (dm, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).

Ejemplo 105/106

3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-tiazol-2-ilbenciliden)-piperazin-2,5-diona

Se dispusieron en un recipiente de reacción, bajo atmósfera de argón, 600 mg de la 3-bencil-1,4-dimetil-6-(2-yodobenciliden)-piperazin-2,5-diona (ejemplo 4, preparada de manera análoga a la del ejemplo 1), 250 mg de bis (dibencilidenacetona)paladio y 500 mg de trifenilarsano en 30 ml de dioxano. A esta mezcla se agregó 1 g de 2-(tributilestanilo)tiazol y se calentó durante 16 horas a 60ºC. La mezcla de la reacción se concentró por evaporación en vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice en hexano/metil-terc.-butiléter (2:1 v/v).

De esta forma se obtuvieron en total 404 mg del compuesto del título en forma de producto sólido de tipo céreo.

Ejemplo 115

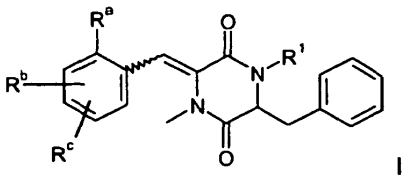
3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-ciano-5,6-diflúorbenciliden)-piperazin-2,5-diona

Se hicieron reaccionar en un recipiente de reacción, bajo atmósfera de argón, 2,0 g de la 3-bencil-1,4-dimetil-6-(2-bromo-5,6-diflúorbenciliden)-piperazin-2,5-diona (ejemplo 119, preparada de manera análoga a la del ejemplo 1) con 1,7 g de cianuro de cobre(I) en 50 ml de N-metilpirrolidona durante 18 horas, a 155ºC. La mezcla de la reacción se concentró por evaporación en vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, la solución obtenida se lavó 3 veces con agua, se secó y de nuevo se concentró por evaporación en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1 v/v). De esta forma se obtuvieron 331 mg del isómero Z en forma de producto sólido

amarillo claro con un punto de solidificación de 175ºC y 310 mg del isómero E en forma de producto sólido de color beige con un punto de fusión de 205ºC.

De manera análoga se prepararon los compuestos que están indicados en las tablas 2, 3 y 4 siguientes y los compuestos indicados en la tabla 5 (ejemplos 2 hasta 214).

TABLA 2



I

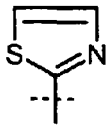
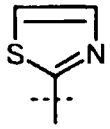
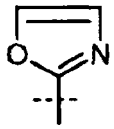
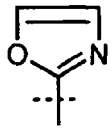
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
1	2-NO_2	H	H	CH_3	2,831 min	
					m/z=	
					366,0	
					$[M+H]^+$	
2	2-NO_2	H	H	H	2,724 min	Isómero 1
					m/z=	
					352,4	
					$[M+H]^+$	
3	2-NO_2	H	H	H	2,773 min	Isómero 2
					m/z=	
					352,4	
					$[M+H]^+$	
4	2-I	H	H	CH_3	3,286 min	
					m/z=	
					446,9	
					$[M+H]^+$	
5	2-$(CH_3)_3Si$-C≡C-	H	H	CH_3	4,039 min	Isómero 1
					m/z=	
					417,5	
					$[M+H]^+$	
6	2-$(CH_3)_3Si$-C≡C-	H	H	CH_3	4,064 min	Isómero 2
					m/z=	
					417,5	
					$[M+H]^+$	

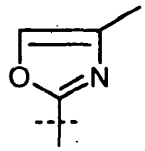
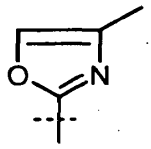
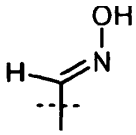
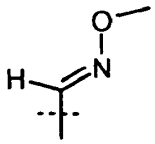
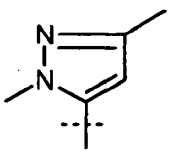
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
7	2-HC≡C-	H	H	CH_3	3,053 min	
					m/z=	
					345,0	
					$[M+H]^+$	
8	2-NO_2	5-Cl	H	CH_3	3,128 min	Isómero 1
					m/z=	
					399,9	
					$[M+H]^+$	
9	2-NO_2	5-Cl	H	CH_3	3,215 min	Isómero 2
					m/z=	
					399,9	
					$[M+H]^+$	
10	2-NO_2	4-OCH_3	5-OCH_3	CH_3	2,801 min	Isómero 1
					m/z=	
					426,0	
					$[M+H]^+$	
11	2-NO_2	4-OCH_3	5-OCH_3	CH_3	2,828 min	Isómero 2
					m/z=	
					426,0	
					$[M+H]^+$	
12	2-NO_2	6-CH_3	H	CH_3	3,088 min	Isómero 1
					m/z=	
					380,0	
					$[M+H]^+$	
13	2-NO_2	6-CH_3	H	CH_3	3,091 min	Isómero 2
					m/z=	
					380,0	
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
14	2-CN	H	H	CH_3	2,721 min	
					m/z=	
					346,1	
					$[M+H]^+$	
					143ºC	
15	2-NO_2	4-$N(CH_3)_2$	H	CH_3	3,038 min	
					m/z=	
					409,0	
					$[M+H]^+$	
16	2-NO_2	4,5-(-O-CH_2-O-)		CH_3	2,778 min	Isómero 1
					m/z=	
					410,0	
					$[M+H]^+$	
17	2-NO_2	4,5-(-O-CH_2-O-)		CH_3	2,856 min	Isómero 2
					m/z=	
					410,0	
					$[M+H]^+$	
18	2-NO_2	6-Cl	H	CH_3	3,105 min	
					m/z=400,1	
					$[M+H]^+$	
19	2-NO_2	5-F	H	CH_3	2,973 min	Isómero 1
					m/z=384,4	
					$[M+H]^+$	
20	2-NO_2	5-F	H	CH_3	3,037 min	Isómero 2
					m/z=384,4	
					$[M+H]^+$	
21	2-NO_2	3-OCH_3	H	CH_3	2,926 min	
					m/z=396,1	
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
22	2-NO_2	5-OCH_3	6-	CH_3	3,327 min	
			O-SO_2-		m/z=552,1	
			Ph		$[M+H]^+$	
23	2-NH_2	H	H	CH_3	2,249 min	Isómero 1
					m/z=336,4	
					$[M+H]^+$	
24	2-NH_2	H	H	CH_3	2,079 min	Isómero 2
					m/z=336,1	
					$[M+H]^+$	
25	2-NH-C(O)-CH_3	H	H	CH_3	2,372 min	
					m/z=378,1	
					$[M+H]^+$	
26	2-NH-C(O)-Ph	H	H	CH_3	2,837 min	
					m/z=440,2	
					$[M+H]^+$	
27	2-NH-C(O)-NH-SO_2-Ph	H	H	CH_3	3,095 min	
					m/z=533,2	
					$[M+H]^+$	
28	2-NH-SO_2NHCH_3	H	H	CH_3	2,505 min	
					m/z=429,1	
					$[M+H]^+$	
29	2-NH-C(O)-NH-Ph	H	H	CH_3	3,140 min	
					m/z=455,2	
					$[M+H]^+$	
30	2-NH-C(O)-OCH_3	H	H	CH_3	2,667 min	Isómero 1
					m/z=394,4	
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
31	2-NH-C(O)-OCH_3	H	H	CH_3	2,590 min	Isómero 2
					m/z=394,2	
					$[M+H]^+$	
32	2-NH-SO_2-$NHCH_2CH_3$	H	H	CH_3	2,642 min	
					m/z=443,1	
					$[M+H]^+$	
33	2-NH-SO_2-$NHCH(CH_3)_2$	H	H	CH_3	2,848 min	
					m/z=457,1	
					$[M+H]^+$	
34	2-NH-CN	H	H	CH_3	2,579 min	Isómero 1
					m/z=361,1	
					$[M+H]^+$	
35	2-NH-CN	H	H	CH_3	2,637 min	Isómero 2
					m/z=361,2	
					$[M+H]^+$	
36	2-F	H	H	CH_3	3,009 min	Isómero 1
					m/z=339,4	
					$[M+H]^+$	
37	2-F	H	H	CH_3	2,762 min	Isómero 2
					m/z=339,4	
					$[M+H]^+$	
38	2-I	6-F	H	CH_3	3,259 min	
					m/z=465,0	
					$[M+H]^+$	
39	2-CN	6-F	H	CH_3	3,033 min	
					m/z=364,1	
					$[M+H]^+$	
					138ºC	

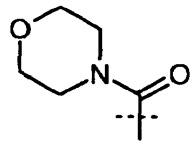
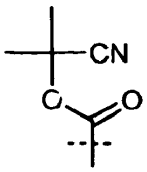
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
40	2-I	6-Cl	H	CH_3	3,625 min	
					m/z=481,0	
					$[M+H]^+$	
41	2-Br	6-Cl	H	CH_3	3,437 min	
					m/z=434,9	
					$[M+H]^+$	
42	2-CN	H	H	H	2,656 min	
					m/z=332,1	
					$[M+H]^+$	
					158ºC	
43		H	H	CH_3	2,936 min	Isómero 1
					m/z=404,1	
					$[M+H]^+$	
44		H	H	CH_3	2,806 min	Isómero 2
					m/z=404,1	
					$[M+H]^+$	
45		H	H	CH_3	2,878 min	Isómero 1
					m/z=388,1	
					$[M+H]^+$	
46		H	H	CH_3	2,867 min	Isómero 2
					m/z=388,1	
					$[M+H]^+$	
					153ºC	
47	2-(Furan-2-ilo)	H	H	CH_3	3,173 min	Isómero 1
					m/z=387,1	
					$[M+H]^+$	
48	2-(Furan-2-ilo)	H	H	CH_3	3,284 min	Isómero 2
					m/z=387,1	
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
49	2-(Tiofen-2-ilo)	H	H	CH_3	3,378 min	
					m/z=403,1	
					$[M+H]^+$	
50	2-(Piridin-2-ilo)	H	H	CH_3	2,131 min	
					m/z=398,2	
					$[M+H]^+$	
51	2-(Piridin-3-ilo)	H	H	CH_3	2,214 min	
					m/z=398,2	
					$[M+H]^+$	
52		H	H	CH_3	2,963 min	Isómero 1
					m/z=402,2	
					$[M+H]^+$	
53		H	H	CH_3	2,989 min	Isómero 2
					m/z=402,2	
					$[M+H]^+$	
					128ºC	
54	2-CF_3	H	H	CH_3	3,164 min	
					m/z=389,1	
					$[M+H]^+$	
55		H	H	CH_3	2,601 min	
					m/z=387,4	
					$[M+Na]^+$	
56		H	H	CH_3	2,985 min	
					m/z=378,2	
					$[M+H]^+$	
57		H	H	CH_3	2,803 min	
					m/z=415,5	
					$[M+H]^+$	

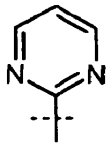
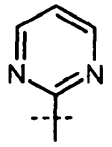
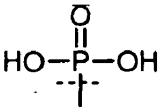
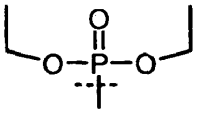
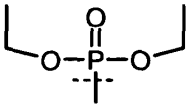
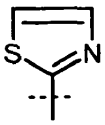
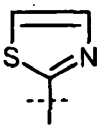
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
58	2-Br	5-CF_3	H	CH_3	3,435 min	Isómero 1
					m/z=469,0	
					$[M+H]^+$	
59	2-Br	5-CF_3	H	CH_3	3,490 min	Isómero 2
					m/z=469,0	
					$[M+H]^+$	
					113º	
60	2-Br	4-OCH_3	5-OCH_3	CH_3	3,074 min	Isómero 1
					m/z=461,0	
					$[M+H]^+$	
					121ºC	
61	2-Br	4-OCH_3	5-OCH_3	CH_3	3,131 min	Isómero 2
					m/z=461,1	
					$[M+H]^+$	
62	2-Br	5-F	H	CH_3	3,380 min	
					m/z=417,0	
					$[M+H]^+$	
					106ºC	
63	2-CN	5-CF_3	H	CH_3	3,338 min	Isómero 1
					m/z=414,1	
					$[M+H]^+$	
64	2-CN	5-CF_3	H	CH_3	3,376 min	Isómero 2
					m/z=414,1	
					$[M+H]^+$	
65	2-CN	4-OCH_3	5-OCH_3	CH_3	2,805 min	Isómero 1
					m/z=406,1	
					$[M+H]^+$	
					163ºC	

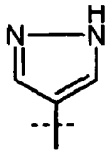
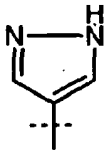
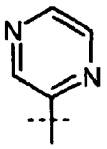
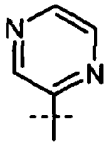
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
66	2-CN	4-OCH_3	5-OCH_3	CH_3	2,764 min	Isómero 2
					m/z=406,1	
					$[M+H]^+$	
67	2-CN	5-F	H	CH_3	2,939 min	Isómero 1
					m/z=364,4	
					$[M+H]^+$	
68	2-CN	5-F	H	CH_3	2,950 min	Isómero 2
					m/z=364,1	
					$[M+H]^+$	
					128ºC	
69	2-COOH	H	H	CH_3	2,539 min	
					m/z=365,1	
					$[M+H]^+$	
70	2-C(O)$NHCH_2CH_2CH_3$	H	H	CH_3	2,599 min	
					m/z=406,2	
					$[M+H]^+$	
71	2-C(O)$OCH(CH_3)_2$	H	H	CH_3	3,271 min	
					m/z=407,2	
					$[M+H]^+$	
72	2-C(O)NH-$CH_2CH=CH_2$	H	H	CH_3	2,537 min	
					m/z=404,1	
					$[M+H]^+$	
73	2-C(O)OCH_3	H	H	CH_3	2,878 min	
					m/z=379,1	
					$[M+H]^+$	
74	2-$COOCH_2CF_3$	H	H	CH_3	3,291 min	
					m/z=447,1	
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
75	2-C(O)N(CH_2CH_3)$_2$	H	H	CH_3	2,752 min	
					m/z=420,2	
					$[M+H]^+$	
76	2-C(O)OCH_2(o-F-	H	H	CH_3	3,516 min	
	Ph)				m/z=473,2	
					$[M+H]^+$	
77	2-C(O)NHCH_2-(o, o'-diflúor-Ph)	H	H	CH_3	2,937 min	
					m/z=490,2	
					$[M+H]^+$	
78	2-C(O)NHOCH_3	H	H	CH_3	2,305 min	
					m/z=394,1	
					$[M+H]^+$	
79	2-C(O)NH-SO_2-N(CH_3)(i-Pr)	H	H	CH_3	2,796 min	
					m/z=499,2	
					$[M+H]^+$	
80	2-C(O)O-(o-NO_2-Ph)	H	H	CH_3	3,335 min	
					m/z=486,2	
					$[M+H]^+$	
81	2-C(O)NH-SOr N(CH_3)(i-Pr)	H	H	CH_3	2,796 min	
					m/z=499,2	
					$[M+H]^+$	
82	2-C(O)NH-(m-Br-Ph)	H	H	CH_3	3,286 min	
					m/z=520,0	
					$[M+H]^+$	
83	2-C(O)NH_2	H	H	CH_3	2,220 min	
					m/z=364,1	
					$[M+H]^+$	
84	2-C(O)NH-CH(CH_3)(CH_2-O-CH_3)	H	H	CH_3	2,520 min	
					m/z=436,2	
					$[M+H]^+$	

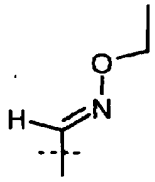
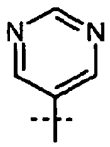
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
85		H	H	CH_3	2,416 min	
					m/z=434,2	
					$[M+H]^+$	
86	2-C(O)O-CH_2C≡CH	H	H	CH_3	3,003 min	
					m/z=403,1	
					$[M+H]^+$	
87		H	H	CH_3	3,084 min	
					m/z=432,1	
					$[M+H]^+$	
88	2-Br	4,5-(-O-CH_2-O-)		CH_3	3,115 min	
					m/z=	
					445,0	
					$[M+H]^+$	
89	2-Br	4-F	H	CH_3	3,189 min	Isómero 1
					m/z=	
					417,0	
					$[M+H]^+$	
90	2-Br	4-F	H	CH_3	3,197 min	Isómero 2
					m/z=	
					417,0	
					$[M+H]^+$	
91	2-CN	4,5-(-O-CH_2-O-)		CH_3	2,711 min	
					m/z=	
					412,1	
					$[M+Na]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
92	2-CN	4-F	H	CH_3	2,848 min	
					m/z=	
					386,1	
					$[M+Na]^+$	
93	2-Br	H	H	CH_3	3,086 min	
					m/z=	
					399,0	
					$[M+H]^+$	
94	2-CN	4-CH_3	H	CH_3	2,940 min	
					m/z=	
					360,1	
					$[M+H]^+$	
95	2-C(S)NH_2	H	H	CH_3	2,634 min	
					m/z=380,1	
					$[M+H]^+$	
96	2-CN	H	H	CH_3	2,816 min	
					m/z=	
					346,4	
					$[M+H]^+$	
					209ºC	
97	2-OH	5-NO_2	H	CH_3	2,709 min	
					m/z=	
					382,1	
					$[M+H]^+$	
98	2-CN	5-NO_2	H	CH_3	3,029 min	Isómero 1
					m/z=	
					391,1	
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
99	2-CN	5-NO_2	H	CH_3	2,982 min	Isómero 2
					m/z=	
					391,1	
					$[M+H]^+$	
100		H	H	CH_3	2,660 min	Isómero 1
					m/z=399,5	
					$[M+H]^+$	
101		H	H	CH_3	2,736 min	Isómero 2
					m/z=399,5	
					$[M+H]^+$	
102		H	H	CH_3	2,089 min	
					m/z=401,4	
					$[M+H]^+$	
					105ºC	
103		H	H	CH_3	2,780 min	Isómero 1
					m/z=457,5	
					$[M+H]^+$	
					115ºC	
104		H	H	CH_3	2,845 min	Isómero 2
					m/z=457,5	
					$[M+H]^+$	
105		H	H	CH_3	3,074 min	Isómero 1
					m/z=404,1	
					$[M+H]^+$	
106		H	H	CH_3	2,886 min	Isómero 2
					m/z=404,1	
					$[M+H]^+$	

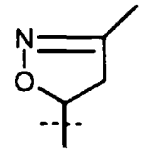
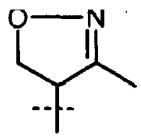
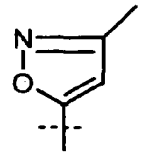
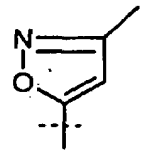
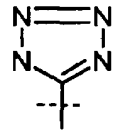
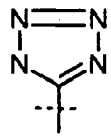
Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
107		H	H	CH_3	2,563 min	Isómero 1
					m/z=387,5	
					$[M+H]^+$	
108		H	H	CH_3	2,700 min	Isómero 2
					m/z=387,5	
					$[M+H]^+$	
109		H	H	CH_3	2,680 min	Isómero 1
					m/z=399,1	
					$[M+H]^+$	
110		H	H	CH_3	2,785 min	Isómero 2
					m/z=399,1	
					$[M+H]^+$	
111	2-NO_2	6-Br	H	CH_3	3,289 min	Isómero 1
					m/z=444,0	
					$[M+H]^+$	
					115ºC	
112	2-NO_2	6-Br	H	CH_3	3,333 min	Isómero 2
					m/z=444,0	
					$[M+H]^+$	
					130ºC	
113	2-CN	6-NH_2	H	CH_3	2,839 min	
					m/z=	
					361,1	
					$[M+H]^+$	
					193ºC	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
114	2-CN	5-F	6-OH	CH_3	2,716 min	
					m/z=	
					380,1	
					$[M+H]^+$	
					205ºC	
115	2-CN	5-F	6-F	CH_3	3,153 min	
					m/z=	
					382,1	
					$[M+H]^+$	
					175ºC	
116	2-CN	6-CN	H	CH_3	2,903 min	Isómero 1
					m/z=	
					371,4	
					$[M+H]^+$	
					225ºC	
117	2-CN	6-CN	H	CH_3	2,790 min	Isómero 2
					m/z=	
					371,4	
					$[M+H]^+$	
					235ºC	
118	2-CN	6-Br	H	CH_3	3,122 min	
					m/z=	
					424,4	
					$[M]^+$	
					175-180	
					ºC	
119	2-Br	5-F	6-F	CH_3	3,488 min	
					m/z=	
					435,0	
					$[M]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.
120	2-CN-	6-CH=CH_2	H	CH_3	3,143 min
					m/z=
					372,1
					$[M+H]^+$
121	2-CN	6-CH=CH_2	H	CH_3	3,261 min
					m/z=
					372,0
					$[M+H]^+$
122		H	H	CH_3	3,343 min
					m/z=392,5
					$[M+H]^+$
123	2-NHC(O)CH_3	6-Br	H	CH_3	3,035 min
					m/z=456,2
					$[M+H]^+$
124		H	H	CH_3	2,654 min
					m/z=399,1
					$[M+H]^+$
125	2-CN	6-NHC(O)CH_3	H	CH_3	2,676 min
					m/z=403,5
					$[M+H]^+$
126	2-CN	6-NHC(O)NH(Ph)	H	CH_3	3,514 min
					m/z=480,5
					$[M+H]^+$

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
127	2-CN	6-$N(CH_3)_2$	H	CH_3	3,171 min	
					m/z=389,5	
					$[M+H]^+$	
					58ºC	
128	2-NH-SO_2-$NHCH(CH_3)_2$	H	H	CH_3	3,129 min	
					m/z=482,0	
					$[M+H]^+$	
					103ºC	
129	2-CH=CH_2	H	H	CH_3	3,259 min	Isómero 1
					m/z=347,1	
					$[M+H]^+$	
130	2-CH=CH_2	H	H	CH_3	3,262 min	Isómero 2
					m/z=347,1	
					$[M+H]^+$	
131	2-CN	4-Cl	5-Cl	CH_3	3,421 min	
					m/z=413,0	
					$[M]^+$	
132	2-Br	5-Cl	6-Cl	CH_3	3,744 min	
					m/z=468,8	
					$[M]^+$	
133	2-CN	5-Cl	6-Cl	CH_3	3,430 min	Isómero 1
					m/z=413,9	
					$[M]^+$	
134	2-CN	5-Cl	6-Cl	CH_3	3,408 min	Isómero 2
					m/z=414,0	
					$[M]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
135	2-Fenilo	H	H	CH_3	3,534 min	
					m/z=397,5	
					$[M+H]^+$	
136	2-CN	H	H	CH_2-	3,198	
				$CH=CH_2$	m/z=372,5	
					$[M+H]^+$	
137	2-CN	H	H	C(O)-	3,648	
				(C_6H_5)	m/z=436,5	
					$[M+H]^+$	
138	2-CN	H	H	CH_2-OH	2,524	
					m/z=362,4	
					$[M+H]^+$	
139	2-CN	H	H	CH_2-	3,233	
				C(O)-	m/z=403,7	
				OCH_3	$[M+H]^+$	
140	2-CN	H	H	C(O)-	3,322	
				CH_3	m/z=374,0	
					$[M+H]^+$	
141	2-SO_2CH_3	H	H	CH_3	m/z=399,4	Isómero 1
					$[M+H]^+$	
142	2-SO_2CH_3	H	H	CH_3	m/z=399,2	Isómero 2
					$[M+H]^+$	
143	2-NO_2	6-$CH=CH_2$	H	CH_3	m/z=392,3	Isómero 1
					$[M+H]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
144	2-NO_2	6-CH=CH_2	H	CH_3	m/z=392,3	Isómero 2
					$[M+H]^+$	
145		H	H	CH_3	m/z=404,4	
					$[M+H]^+$	
146		H	H	CH_3	m/z=404,4	
					$[M+H]^+$	
147		H	H	CH_3	m/z=402,4	Isómero 1
					$[M+H]^+$	
					98ºC	
148		H	H	CH_3	m/z=402,4	Isómero 2
					$[M+H]^+$	
					112ºC	
149		H	H	CH_3	m/z=389,4	Isómero 1
					$[M+H]^+$	
150		H	H	CH_3	m/z=389,4	Isómero 2
					$[M+H]^+$	
151	2-CN	6-CF_3	H	CH_3	3,212	Isómero 1
					m/z=414,5	
					$[M]^+$	

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
152	2-CN	6-CF_3	H	CH_3	3,243	Isómero 2
					m/z=414,5	
					$[M]^+$	
153	2-Br	6-CF_3	H	CH_3	3,522	
					m/z=469,4	
					$[M+H]^+$	
154	2-CN	5-Cl	6-Cl	H	3,131 min	
					m/z=422,0	
					$[M+Na]^+$	
155	2-Br	5-Cl	6-Cl	C(O)-	4,146 min	
				CH_3	m/z=518,8	
					$[M+Na]^+$	
156	2-Br	5-Cl	6-Cl	H	3,484 min	
					m/z=454,8	
					$[M+H]^+$	
157	2-CN	6-Cl	H	CH_3	3,070	Isómero 1
					m/z=380,4	
					$[M+H]^+$	
158	2-CN	6-Cl	H	CH_3	3,117	Isómero 2
					m/z=380,4	
					$[M+H]^+$	

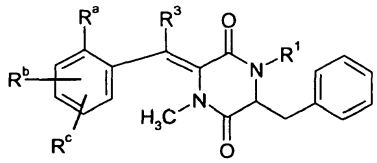
Ejem. Nr. Ejemplo número

m.p. Punto de fusión

Ph Fenilo

i-Pr Isopropilo

TABLA 3



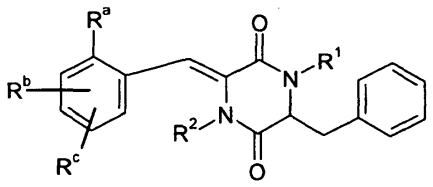
(I)

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^3	R^1	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
159	2-NO_2	H	H	Br	CH_3	3,306 min	
						m/z= 446,0	
						$[M+H]^+$	
160	2-CN	H	H	Br	CH_3	3,113 min	
						m/z= 424,4	
						$[M]^+$	
161	2-NO_2	H	H	$CH=CH_2$	CH_3	3,172 min	
						m/z= 392,1	
						$[M+H]^+$	
162	2-NO_2	H	H	$CH(CH_3)_2$	CH_3	3,369 min	Isómero 1
						m/z= 408,2	
						$[M+H]^+$	
163	2-NO_2	H	H	$CH(CH_3)_2$	CH_3	3,096 min	Isómero 2
						m/z= 408,1	
						$[M+H]^+$	
164	2-Br	H	H	CN	CH_3	3,180 min	
						m/z= 424,4	
						$[M]^+$	
165	2-Br	H	H	Br	CH_3	3,578 min	Isómero 1
						m/z= 478,9	
						$[M+H]^+$	
166	2-Br	H	H	Br	CH_3	3,643 min	Isómero 2
						m/z= 478,9	
						$[M+H]^+$	

Ejem. Nr. Ejemplo número

m.p. Punto de fusión

TABLA 4



(I)

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^2	R^1	RT HPLC/MS o m.p.
167	2-NO_2	H	H	CH_2CH_3	$C(O)CH_3$	3,578 min
						m/z= 408,1
						$[M+H]^+$
168	2-Br	H	H	$C(O)CH_3$	$C(O)CH_3$	3,812 min
						m/z= 456,9
						$[M+H]^+$
169	2-Br	H	H	CH_2-(C_6H_5)	CH_2-(C_6H_5)	4,385 min
						m/z= 552,9
						$[M+H]^+$
170	2-Br	H	H	CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	3,637 min
						m/z= 428,9
						$[M+H]^+$
171	2-Br	H	H	CH_2-CH=CH_2	CH_2-CH=CH_2	3,879 min
						m/z= 453,0
						$[M+H]^+$
172	2-CN	H	H	CH_2-(C_6H_5)	CH_2-(C_6H_5)	3,995 min
						m/z= 498,1
						$[M+H]^+$
173	2-CN	H	H	CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	3,223 min
						m/z= 374,1
						$[M+H]^+$
174	2-CN	H	H	CH_2-CH=CH_2	CH_2-CH=CH_2	3,469 min
						m/z= 398,1
						$[M+H]^+$

Ejem. Nr.	R^a	R^b	R^c	R^2	R^1	RT HPLC/MS o m.p.
175	2-Br	H	H	CH_2-(C_6H_5)	C(O)CH_3	4,235 min
						m/z= 504,9
						$[M+H]^+$
						98ºC
176	2-Br	H	H	CH_2-CH=CH_2	C(O)CH_3	4,010 min
						m/z= 454,9
						$[M+H]^+$
177	2-Br	H	H	CH_2-CH_3	C(O)CH_3	3,921 min
						m/z= 441,4
						$[M+H]^+$
178	2-Br	H	H	CH_2-(C_6H_5)	H	3,620 min
						m/z= 463,4
						$[M+H]^+$
179	2-Br	H	H	CH_2-CH=CH_2	H	3,322 min
						m/z= 410,9
						$[M+H]^+$
						78ºC
180	2-Br	H	H	CH_2-CH_3	H	3,216 min
						m/z= 401,0
						$[M+H]^+$
181	2-CN	H	H	CH_2-(C_6H_5)	H	3,218 min
						m/z= 408,0
						$[M+H]^+$
182	2-CN	H	H	CH_2-CH=CH_2	H	2,929 min
						m/z= 358,4
						$[M+H]^+$
183	2-CN	H	H	CH_2-CH_3	H	2,830 min
						m/z= 346,4
						$[M+H]^+$

Ejem. Nr. Ejemplo número

m.p. Punto de fusión

TABLA 5

Ejem. Nr.	Nombre	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
184	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(4-nitro-1H-indol-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,743 min,	Isómero 1
		m/z= 405,2 $[M+H]^+$	
		159ºC	
185	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(4-nitro-1H-indol-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,608 min,	Isómero 2
		m/z= 405,1 $[M+H]^+$	
		238ºC	
186	3-(5-Bencil-1,4-dimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-ilidenmetil)-4-nitro-indol-1-carboxilato de terc.-butilo	3,776 min,	Isómero 1
		m/z= 505,0 $[M+H]^+$	
187	3-(5-Bencil-1,4-dimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-ilidenmetil)-4-nitro-indol-1-carboxilato de terc.-butilo	4,243 min,	Isómero 2
		m/z= 505,5 $[M+H]^+$	
188	1-Metil-6-(2-nitrobenciliden)-3-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,579 min,	Isómero 1
		m/z= 357,9 $[M+H]^+$	
189	1-Metil-6-(2-nitrobenciliden)-3-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,622 min,	Isómero 2
		m/z= 358,0 $[M+H]^+$	
190	3-Bencil-6-(5-cloro-1-metil-3-triflúormetil-1H-pirazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	3,108 min,	
		m/z= 427,1 $[M+H]^+$	
191	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-nitro-tiofen-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,730 min,	Isómero 1
		m/z= 372,1 $[M+H]^+$	
192	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-nitro-tiofen-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,784 min,	Isómero 2
		m/z= 372,1 $[M+H]^+$	
193	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(3-nitro-tiofen-2-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,756 min,	Isómero 1
		m/z= 372,0 $[M+H]^+$	
194	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(3-nitro-tiofen-2-	2,899 min,	Isómero

Ejem. Nr.	Nombre	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
	ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	m/z= 372,1 $[M+H]^+$	2
195	1,4-Dimetil-3-(2-nitro-benciliden)-6-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,884 min,	
		m/z= 372,1 $[M+H]^+$	
196	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(3-nitro-piridin-4-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,425 min,	Isómero 1
		m/z= 367,1 $[M+H]^+$	
		180ºC	
197	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(3-nitro-piridin-4-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,418 min,	Isómero 2
		m/z= 367,1 $[M+H]^+$	
		175ºC	
198	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(3-nitro-piridin-2-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,606 min,	
		m/z= 367,1 $[M+H]^+$	
		165ºC	
199	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(4-bromo-1H-indol-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,845 min,	
		m/z= 440,0 $[M+H]^+$	
		236ºC	
200	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(4-ciano-1H-indol-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,553 min,	Isómero 1
		m/z= 385,2 $[M+H]^+$	
201	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(4-ciano-1H-indol-3-ilmetilen)-piperazin-2,5-diona	2,553 min,	Isómero 2
		m/z= 385,2 $[M+H]^+$	
202	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(4-trimetilsilaniletinil-1H-indol-3-ilmetilen)piperazin-2,5-diona	3,887 min,	
		m/z= 456,1 $[M+H]^+$	
203	2-(1,4-Dimetil-3,6-dioxo-5-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2-ilidenmetil)-benzonitrilo	2,743 min,	
		m/z= 352,1 $[M+H]^+$	
204	3-Bencil-6-(2-bromo-piridin-3-ilmetilen)-1,4-	2,615 min,	

Ejem. Nr.	Nombre	RT HPLC/MS o m.p.	Isómero
	dimetil-piperazin-2,5-diona	m/z= 400,0 $[M]^+$	
205	3-Bencil-6-(2-ciano-piridin-3-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	2,485 min,	
		m/z= 347,4 $[M]^+$	
		218ºC	
206	3-Bencil-6-(4-yodo-piridin-3-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	3,029 min,	
		m/z= 445,9 $[M+H]^+$	
207	2-[5-(4-Flúor-bencil)-1,4-dimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-ilidenmetil]-benzonitrilo	2,843 min,	
		m/z= 364,0 $[M+H]^+$	
208	3-Bencil-6-(5-bromo-3H-imidazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	200ºC	Isómero 1
209	3-Bencil-6-(5-bromo-3H-imidazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	m/z= 389,1 $[M]^+$	Isómero 2
210	3-Bencil-6-(5-ciano-3H-imidazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	170ºC	
211	3-Bencil-6-(5-ciano-3H-imidazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	m/z= 336,2 $[M+H]^+$	Isómero 2
212	3-Bencil-6-(5-bromo-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	m/z= 390,0 $[M]^+$	Isómero
			1
213	3-Bencil-6-(5-bromo-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetilen)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona	m/z= 392,0 $[M]^+$	Isómero 2
214	3-(2-Yodobenciliden)-1,4-dimetil-6-(tiofen-2-ilmetil)-piperazin-2,5-diona	3,303 min	
		m/z 453,0 $[M+H]^+$	

Ejem. Nr. Ejemplo número

m.p. Punto de fusión

Parte B

Ejemplos de aplicación

El efecto herbicida de los compuestos de la fórmula I puede mostrarse por medio de los siguientes ensayos en invernadero:

Como recipientes de cultivo sirvieron tiestos de plástico para flores con arena arcillosa con aproximadamente un 3,0% de mantillo como substrato. Las semillas de las plantas para ensayo se sembraron individualmente según las especies.

En el caso del tratamiento en prebrote se aplicaron los productos activos, suspendidos o emulsionados en agua, directamente después de la siembra por medio de toberas, que producen una fina distribución. Los recipientes se sometieron a una ligera lluvia para favorecer la germinación y el crecimiento y, a continuación, se cubrieron con caperuzas de plástico transparentes hasta que habían crecido las plantas. Esta cobertura provoca una germinación uniforme de las plantas de ensayo en tanto en cuanto no sean atacadas por los productos activos.

Con objeto de llevar a cabo el tratamiento en postbrote se cultivaron las plantas de ensayo, según la forma de crecimiento, hasta que alcanzaron una altura de crecimiento comprendida entre 3 y 15 cm y solamente entonces se trataron con los productos activos suspendidos o emulsionados en agua. Con esta finalidad, las plantas de ensayo bien se sembraron directamente y se cultivaron en el mismo recipiente o bien se cultivaron en primer lugar por separado como plantas de semillero y se transplantaron hasta los recipientes de ensayo algunos días antes del tratamiento.

Las plantas se mantuvieron, de manera específica a su variedad, a temperaturas comprendidas entre 10 y 25ºC o bien entre 20 y 35ºC. El período de ensayo se extendió entre 2 y 4 semanas. Durante este período se cuidaron las plantas y se evaluó su reacción en cuanto a los tratamientos individuales.

La evaluación se llevó a cabo según una escala de 0 a 100. En este caso 100 significa la ausencia de aparición de las plantas o bien la destrucción completa al menos de las partes aéreas y 0 significa ausencia de deterioro o desarrollo de crecimiento normal. Se da una buena actividad herbicida con valores de, al menos, 70 y se da una actividad herbicida muy buena con valores de, al menos, 85.

Las plantas empleadas en los ensayos de invernadero están constituidas por las siguientes variedades:

Nombre en latín	Nombre en español	Nombre en inglés
Lulium perenne (LOLMU)	raygrass anual	annual ryegrass
Amaranthus retroflexus (AMARE)	bledo	pig weed
Abutilon theophrasti (ABUTH)	cáñamo chino	velvet leaf
Apera spica-venti (APESV)	apera	windgrass
Avena fatua (AVEFA)	avena fatua	wild oat
Echinochloa crus galli (ECHCG)	pata de gallo	barnyard grass
Setaria faberi (SETFA)	panizo común	giant foxtail
Setaria viridis (SETVI)	almorejo	green foxtail

Los compuestos de los ejemplos 1, 13, 16, 44, 47, 48, 49, 51, 52, 129, 132, 160 y 170 muestran un efecto herbicida bueno hasta muy bueno en el procedimiento de postbrote.

Los compuestos de los ejemplos 44 y 160 muestran un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en postbrote contra ABUTH.

Los compuestos de los ejemplos 1, 16 y 129 muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en postbrote contra AMARE. El compuesto del ejemplo 13 muestra un efecto muy bueno con una cantidad de aplicación de 0,5 kg/ha en postbrote contra AMARE.

El compuesto del ejemplo 132 muestra un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en postbrote contra AVEFA.

El compuesto del ejemplo 1 muestra un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en postbrote contra LOLMU.

Los compuestos de los ejemplos 44, 47/48 (mezcla), 49, 51 y 160 muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en postbrote y los compuestos de los ejemplos 52 y 132 muestran un buen efecto herbicida contra SETFA. El compuesto del ejemplo 170 muestra un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en postbrote contra SETFA.

Los compuestos de los ejemplos 38, 40, 45, 54, 62, 73, 100, 101, 109, 110, 119, 124, 137, 140, 147, 148, 191, 198, 204, 206, 214 muestran un efecto herbicida bueno hasta muy bueno en procedimientos de prebrote.

El compuesto del ejemplo 73 muestra un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en prebrote contra ABUTH.

El compuesto del ejemplo 137 muestra un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en prebrote contra AMARE.

El compuesto del ejemplo 206 muestra un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en prebrote contra AVEFA.

Los compuestos de los ejemplos 38, 45, 54, 124, 140, 147 y 198 muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en prebrote contra APSEV. Los compuestos de los ejemplos 119 y 191 muestran un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 0,5 kg/ha en prebrote contra APSEV.

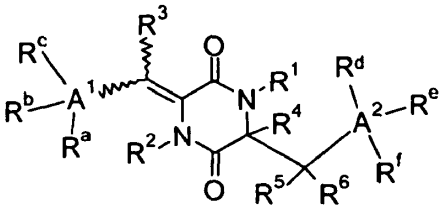
Los compuestos de los ejemplos 38, 45, 100/101 (mezcla) y 109/110 (mezcla) muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en prebrote y el compuesto 147 muestra un buen efecto herbicida contra ECHCG. Los compuestos de los ejemplos 40 y 204 muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en prebrote y el compuesto del ejemplo 214 muestra un buen efecto herbicida contra ECHCG.

Los compuestos de los ejemplos 109/110 (mezcla) y 140 muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en prebrote contra SETFA. El compuesto del ejemplo 62, con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha, y el compuesto del ejemplo 206, con una cantidad de aplicación de 2 kg/ha, muestran, respectivamente, un buen efecto herbicida contra SETFA.

Los compuestos de los ejemplos 100/101 (mezcla) muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 1 kg/ha en prebrote contra SETIT. Los compuestos de los ejemplos 40 y 204 muestran un efecto herbicida muy bueno con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en prebrote contra SETIT. El compuesto del ejemplo 214 muestra un buen efecto herbicida con una cantidad de aplicación de 3 kg/ha en prebrote contra SETIT.

REIVINDICACIONES

1. Empleo de los compuestos de piperazina de la fórmula I



(I)

o de las sales que pueden ser empleadas en agricultura de compuestos de piperazina de la fórmula I como herbicidas, teniendo las variables en la fórmula I los siguientes significados:

R^1 y R^2 significan, de manera independiente entre sí ciano, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; o

significan COR^{21}, donde

R^{21} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_3-C_6-alquenilamino, C_3-C_6-alquinilamino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_1-C_6-alcoxi)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, fenilo, fenilamino, fenoxi, naftilo o heterociclilo; o

significan $NR^{22}R^{23}$, donde

R^{22} y R^{23} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo o C_1-C_6-alquilcarbonilo; o

significan OR^{24}, donde

R^{24} significa C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo; o

significan SO_2R^{25}, donde

R^{25} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes de R^1 y R^2 y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi;

y, además, R^1 puede significar hidrógeno;

R^3 significa hidrógeno, halógeno, ciano, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, fenilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo o fenilheterociclil-(C_1-C_6)-alquilo; o un resto COR^{26}, $NR^{27}R^{28}$, OR^{29}, SO_2R^{30} o $N(OR^{31})R^{32}$, donde

R^{26} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_3-C_6-alquenilamino, C_3-C_6-alquinilamino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_1-C_6-alcoxi)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, fenilo, fenilamino, fenoxi, naftilo o heterociclilo;

R^{27} y R^{28} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, arilo o heteroarilo;

R^{29} significa C_1-C_6-alquilo;

R^{30} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

R^{31} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo;

R^{32} significa C_1-C_6-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo;

pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes de R^3 o bien R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31} y R^{32} y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi;

R^4, R^5, R^6 significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, hidroxi, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alcoxi, pudiendo estar parcial o completamente halogenadas las partes alifáticas citadas de los substituyentes de R^4, R^5 o R^6 y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil] aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi;

A^1 significa arilo o heteroarilo;

A^2 significa arilo o heteroarilo, con excepción de indolilo;

R^a significa halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_4-C_{10}-alcadienilo, C_2-C_6-alquinilo, [tri-(C_1-C_6)-alquilsilil]-(C_2-C_6)-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquilsulfinilo, arilo, fenil-(C_1-C_6)-alquilo, fenil-(C_2-C_6)-alquenilo, fenilsulfonil-(C_1-C_6)-alquilo, heterociclilo, heterociclil-(C_1-C_6)-alquilo o fenil-[C_1-C_6-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo,

$Z^1P(O)(OR^9)_2$, $Z^2B(OR^{10})_2$, donde

R^9 y R^{10} significan, respectivamente, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo y R^{10} en $Z^2B(OR^{10})_2$ pueden formar conjuntamente una cadena C_2-C_4-alquileno; o

Z^3COR^{11}, donde

R^{11} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_1-C_6-alcoxiamino, [di-(C_1-C_6)-alcoxi]amino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, C_1-C_6-alquilaminosulfonilamino, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilamino, C_3-C_6-alquenilamino, C_3-C_6-alquinilamino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_1-C_6-alcoxi)-N-(C_1-C_6-alquil)-amino, N-(C_2-C_6-alquenil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, N-(C_2-C_6-alquinil)-N-(C_1-C_6-alcoxi)-amino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo; o

$Z^4NR^{12}R^{13}$, donde

R^{12} y R^{13} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_3-C_6-cicloalquilcarbonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]carbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilaminosulfonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilo, fenilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo o heterociclilcarbonilo; o

$Z^5CH{=}N\text{-}O\text{-}R^{14}$, donde R^{14} significa hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

Z^6OR^{15}, donde

R^{15} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, [di-(C_1-C_6)-alcoxicarbonil]-(C_1-C_6)-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo; o

$Z^7SO_2R^{16}$, donde R^{16} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo; y donde

Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7 significan, de manera independiente entre sí, un enlace $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH(R^{17})-$, $-S-CH(R^{18})-$, $-S(O)-CH(R^{19})-$ o $-SO_2CH(R^{20})-$, y donde R^{17}, R^{18}, R^{19} y R^{20} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; y

pudiendo estar parcial o completamente halogenadas la partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas del substituyente R^a y/o pueden portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-halógenoalcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi; y

R^b, R^c, R^d, R^e y R^f significan respectivamente, de manera independiente entre sí, hidrógeno o presentan uno de los significados indicados para R^a; y

pudiendo significar dos restos R^a, R^b o R^c, enlazados sobre átomos contiguos del anillo de A^1, o pudiendo significar dos restos R^d, R^e o R^f, enlazados sobre átomos contiguos del anillo de A^2, también C_3-C_6-alquileno lineal, que puede estar halogenado parcial o completamente y que puede portar de uno a tres de los grupos siguientes: ciano, hidroxi, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-halógenoalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquiltio, [di-(C_1-C_4)-alquil]-amino, C_1-C_4-alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, C_1-C_4-alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, C_1-C_4-alquilaminocarbonilo, [di-(C_1-C_4)-alquil]aminocarbonilo o C_1-C_4-alquilcarboniloxi, pudiendo estar reemplazado un grupo CH_2 en C_3-C_6-alquileno por un grupo carbonilo, por un grupo tiocarbonilo o por un grupo sulfonilo y pudiendo estar reemplazados uno o dos grupos CH_2, no contiguos, en C_3-C_6-alquileno, respectivamente por oxígeno, por azufre o por un grupo NR^{34}, presentando R^{34} uno de los significados que han sido indicados para R^{12}.

2. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R^a está enlazado en la posición orto con respecto al punto de enlace de A^1.

3. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que A^1 es arilo o hetarilo bicíclico.

4. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en la que A^1 y A^2 se eligen, de manera independiente entre sí, entre el grupo formado por fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinil y tetrazinilo.

5. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en la que A^1 y A^2 se eligen, de manera independiente entre sí, entre el grupo formado por grupo fenilo, furilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

6. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, en la que A^1 significa fenilo o piridinilo.

7. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en la que A^2 significa fenilo o tienilo.

8. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en la que:

R^a se elige entre halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquinilo, C_3-C_6-cicloalquilo, [tri-(-C_1-C_6-)alquilsililo]-C_2-C_6-alquinilo, $Z^1P(O)(OR^9)_2$, Z^3COR^1, $Z^4NR^{12}R^{13}$, $Z^5CH{=}N\text{-}O\text{-}R^{14}$, Z^6OR^{15}, $Z^7SO_2R^{16}$, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquilsulfinilo, arilo y heterociclilo, donde

Z^1 significa un enlace o CH_2 y R^9 y R^{10} significan, respectivamente, hidrógeno o C_1-C_6-alquilo;

Z^3 significa un enlace y R^{11} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, hidroxi, C_1-C_6-alcoxi, C_3-C_6-alqueniloxi, C_3-C_6-alquiniloxi, amino, C_1-C_6-alquilamino, [di-(C_1-C_6)-alquil]amino, C_1-C_6-alcoxiamino, (C_1-C_6)-alcoxi-(C_1-C_6)-alquilamino, C_1-C_6-alquilsulfonilamino, C_1-C_6-alquilaminosulfonilamino, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]sulfonilamino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo; o

Z^4 significa un enlace o CH_2 y R^{12} y R^{13} significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, [di-(C_1-C_6)-alquilamino]carbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, o heterociclilcarbonilo; o

Z^5 significa un enlace y R^{14} significa hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; o

Z^6 significa un enlace o CH_2 y R^{15} significa hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alcoxicarbonilo-(C_1-C_6)-alquilo, fenilo o fenil-(C_1-C_6)-alquilo; o

Z^7 significa un enlace y R^{16} significa C_1-C_6-alquilo o fenilo;

R^b, R^c, R^d, R^e y R^f significan, de manera independiente entre sí, hidrógeno o tienen uno de los significados que han sido citados para R^a,

y pudiendo estar parcial o completamente substituidas las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas citadas de los substituyentes R^a, R^b, R^e, R^d, R^e y R^f.

9. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en la que

R^1 significa hidrógeno o C_1-C_6-alquilo; y

R^2 significa C_1-C_6-alquilo;

pudiendo estar parcial o completamente halogenado el C_1-C_6-alquilo en R^1 y R^2.

10. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en la que R^3 significa hidrógeno, halógeno, C_1-C_6-alquilo o halo-C_1-C_6-alquilo.

11. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en la que R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno.

12. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, presentando el centro de quiralidad en el anillo de piperazina la configuración (S).

13. Empleo de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, presentando el enlace doble exo en el anillo de piperazina la configuración (Z).

14. Agente, que contiene una cantidad con actividad herbicida de, al menos, un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal que puede ser empleada en agricultura de I, según una de las reivindicaciones 1 a 13, y agentes auxiliares usuales para llevar a cabo la formulación de agentes protectores de las plantas.

15. Procedimiento para la lucha contra el crecimiento indeseado de las plantas, **caracterizado** porque se deja actuar una cantidad con actividad herbicida de, al menos, un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal que puede ser empleada en agricultura de I, según una de las reivindicaciones 1 a 13, sobre las plantas, sobre sus semillas y/o sobre su medio ambiente.

16. Compuestos de piperazina de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13,

con excepción de los compuestos de la fórmula I, en la que A^1 significa fenilo y A^2 significa 4-imidazolilo o A^1 significa 4-imidazolilo y A^2 significa fenilo,

así mismo con excepción del compuesto de la fórmula I, en la que R^1 significa hidrógeno y R^2 significa metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno y el grupo $A^1(R^aR^bR^c)$ significa 4-metoxifenilo y el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ significa fenilo,

así mismo con excepción de los compuestos de la fórmula I, en la que A^1 significa fenilo, R^1 y R^2 significan metilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, R^a significa benciloxi, que está enlazado en la posición 3, R^b y R^c significan hidrógeno, y el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ significa fenilo o 3-nitrofenilo,

así mismo con excepción de los compuestos de la fórmula I, en la que A^1 significa fenilo, R^1 significa hidrógeno, acetilo o isopropiloxicarbonilo y R^2 significa hidrógeno o bencilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, R^a significa benciloxi, que está enlazado en la posición 2, R^b y R^c significan, conjuntamente, un grupo OCH_2-O, que están enlazados por fenilo sobre el átomo de carbono de la posición 4 y de la posición 5, y el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ significa 3-metil-4-metoxifenilo,

así mismo con excepción del compuesto de la fórmula I, en la que R^1 significa isopropiloxicarbonilo y R^2 significa bencilo, R^3, R^4, R^5 y R^6 significan hidrógeno, y el grupo $A^1(R^aR^bR^e)$ y $A^2(R^dR^eR^f)$ significan, respectivamente, 3,4,5-trimetoxifenilo.