



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 338 135**

(51) Int. Cl.:

C07D 261/10 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05771917 .1**

(96) Fecha de presentación : **17.08.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1789401**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

(54)

Título: **Derivados de isoxazolina y su utilización como herbicidas.**

(30)

Prioridad: **03.09.2004 GB 0419634**
16.09.2004 GB 0420645
07.02.2005 GB 0502486

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2010

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2010

(73)

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

(72)

Inventor/es: **Plant, Andrew;**
Boehmer, Jutta, Elisabeth;
Black, Janice y
Sparks, Timothy, David

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 338 135 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

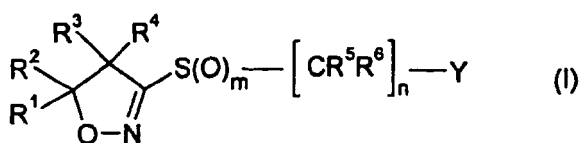
Derivados de isoxazolina y su utilización como herbicidas.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos herbicidas de isoxazolina, a procedimientos para su preparación, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a su uso para controlar las malas hierbas, especialmente en cosechas de plantas útiles, o para inhibir el crecimiento de plantas.

Los compuestos de isoxazolina que muestran acción herbicida están descritos, por ejemplo, en los documentos de patente internacional WO 01/012613, WO 02/062770, WO 03/000686, WO 04/010165 y el documento de patente japonesa JP 2005/035924. La preparación de estos compuestos se describe también en el documento de patente internacional WO 04/013106.

Se han encontrado ahora nuevos compuestos de isoxazolina que muestran propiedades como herbicidas e inhibidores del crecimiento.

La presente invención se refiere por tanto a un compuesto de la fórmula I



en donde

R¹ y R² son independientemente uno de otro hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈ o cicloalquiloC₃-C₈-alquiloC₁-C₃, o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anilloC₃-C₇,

R³ y R⁴ son independientemente uno del otro hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈-alquiloC₁-C₁₀, alcoxiloC₁-C₆-alquiloC₁-C₁₀ o cicloalquiloC₃-C₈, o

R³ y R⁴ junto al átomo de carbono al cual están unidos forman un anilloC₃-C₇, o R¹ y R³ o R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅-C₈, o

R² con R³ o R⁴ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anilloC₅-C₈,

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, metiltiometilo, metilsulfinilmetilo, metilsulfonilmetilo, vinilo, difluorovinilo, diclorovinilo, etinilo, propargilo, acetilo, trifluoroacetilo, metoxycarboniletilo, nitro, formilo, bromo, cloro, flúor, yodo, azida, trimetilsililo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, cianometilo, cianoetilo, -CH₂CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂P(O)(OCH₃)₂, -CH₂CH₂P(O)(OC₂H₅)₂, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂CH₂COCH₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₂H₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂NO₂, mercapto, feniltio, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, bencilsulfonilo, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, fenoxi, benciloxi, -CONH-SO₂-CH₃, -CONH-SO₂-CF₃, -NHCO-CH₃, -NHCO-CF₃, -OCO-CH₃, -OCO-CF₃, -OCO-fenil, -OCONH-CH₃, -OCONH-CH₂CF₃, -OCONH-fenil, -CONH₂, -CONHCH₃ o -CON(CH₃)₂; y R⁶ puede adicionalmente ser hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o benciloxycarbonilo,

m es 0, 1 o 2,

n es 1, 2 o 3,

Y es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 1,3-dioxalanilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, benzoisotienilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftihidrinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo o indolizínilo, cuyos anillos pueden ser sustituidos por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, metoxycarbonilo, -CONH₂ o con carboxilo,

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

ES 2 338 135 T3

Además, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I en donde

R¹ y R² son ambos alquiloC₁-C₁₀;

R³ y R⁴ son ambos hidrógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro haloalquiloC₁-C₆, hidroxialquiloC₁-C₆, pirazolil-CH₂-, 4,5-dihidropirazolil-CH₂-, triazolil-CH₂-, imidazolil-CH₂-, indazolil-CH₂-, alquenoC₂-C₆, alquinoC₂-C₆, haloalquenoC₂-C₆, alquiloC₁-C₆carboniloxi-alquenoC₂-C₆, alquiloC₁-C₆carbonilo, haloalquiloC₁-C₆carbonilo, cicloalquiloC₃-C₆carbonilo, o alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₆carbonilo, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro halógeno, alquiloC₁-C₆carbonilo-alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₆carbonilo-alquiloC₁-C₂, alquiloC₁-C₆aminocarbonilo-alquiloC₁-C₂, di-alquiloC₁-C₆-aminocarbonilo-alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₂, alquiloC₁-C₂-P(O)(O-alquiloC₁-C₆)₂, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro alquiloC₁-C₆tio, haloalquiloC₁-C₆tio, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alquiloC₁-C₆sulfonilo-alquiloC₁-C₆, alquiloC₁-C₆-sulfoniloxi-alquiloC₁-C₆, bencilsulfonilo o bencilsulfonilo sustituido con de uno a tres halógenos, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independiente del otro bencilo o bencilo sustituido con de uno a tres halógenos, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independiente del otro -CONR⁷R⁸ en donde R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, fenilo o fenilo sustituido con haloalquiloC₁-C₆, nitro, ciano o con halógeno, y R⁶ puede adicionalmente ser hidrógeno, ciano, alquiloC₁-C₆ o alcoxiC₁-C₆carbonilo, o

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 10 eslabones el cual está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alquiloC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, alcoxiC₁-C₆carbonilo, halógeno, nitro, o fenilcarbonilo, o

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo de fórmula C=CR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquiloC₁-C₆, -NH(alquiloC₁-C₆), -N(alquiloC₁-C₆)₂, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₂, alquiloC₁-C₆-carboniloxi, alquiloC₁-C₆carboniloxi-alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₂carboniloxi o alquiloC₁-C₆carboniloxi-alquiloC₁-C₂carboniloxi;

m es 1 o 2;

n es 1;

Y es fenilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆carbonilo, nitro, ciano, halógeno, alquiloC₁-C₆tio, haloalquiloC₁-C₆tio, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, alquinoC₂-C₆, alquiloC₁-C₆sulfoniloxi, haloalquiloC₁-C₆sulfoniloxi, fenilo o fenilo sustituido con haloalquiloC₁-C₆, nitro, ciano o con halógeno, o

Y es un heterociclo de 5- a 10-eslabones que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₆, ciano, halógeno, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ en donde uno de los grupos CH₂ está opcionalmente reemplazado con un átomo de oxígeno, o haloalcoxiC₁-C₆;

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

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, por ejemplo, en el grupo -CR⁵R⁶- y pueden existir como enantiómeros (o como un par de diastereoisómeros) o como una mezcla de los mismos. Además, cuando m es 1, los compuestos de la invención son sulfóxidos, que pueden existir en dos formas enantiómeras, y el carbono adyacente puede también existir en dos formas enantiómeras. Los compuestos de la fórmula general I pueden por tanto existir como racematos, diastereoisómeros, o enantiómeros únicos, y la invención incluye todos los posibles isómeros o mezclas de isómeros en todas las proporciones. Se espera que para cualquier compuesto dado, un isómero pueda ser más herbicida que otro.

Excepto cuando se indique de otra manera, los grupos alquilo y los restos alquilo de alcoxi, alquiltio, etc., contienen de manera adecuada de 1 a 10, en general de 1 a 6, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Los ejemplos son metilo, etilo, *n*- e *iso*-propilo y *n*-, *sec*-, *iso*- y *terc*-butilo.

Excepto donde se establezca de otra forma, los grupos cicloalquilo y los restos cicloalquilo de cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, etc., adecuadamente contienen de 3 a 8, generalmente de 3 a 6, átomos de carbono. Ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los radicales cicloalquilo pueden estar en forma de bi o triciclos.

ES 2 338 135 T3

Excepto donde de otra forma se establezca, los grupos haloalquilo y los restos haloalquilo de haloalcoxi, haloalquiltio, etc. también adecuadamente contienen de 1 a 6, generalmente de 1 a 4 átomos en la forma de cadenas lineales o ramificadas. Ejemplos son difluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

5 Excepto cuando se indique de otra manera, los grupos hidroxialquilo también contienen de manera adecuada de 1 a 6, generalmente de 1 a 4, átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Son ejemplos 1,2-dihidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

10 Excepto en donde de otra forma se establezca, los restos alqueno y alquino contienen también de 2 a 6, generalmente de 2 a 4, átomos de carbono en la forma de cadenas lineales o ramificadas. Son ejemplos alilo, buten-2-ilo, 3-metilbuten-2-ilo, etinilo, propargilo y butin-2-ilo.

15 Excepto donde de otra forma se establezca, los grupos haloalqueno y haloalquino también contienen adecuadamente de 2 a 6, generalmente de 2 a 4 átomos de carbono en forma de cadenas lineales o ramificadas. Son ejemplos trifluoralilo y 1-cloroprop-1-in-3-ilo.

El halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Lo más frecuentemente, es flúor, cloro o bromo, y normalmente flúor o cloro.

20 Excepto cuando se establezca de otra forma, los grupos heterocíclicos adecuados son anillos de 5- a 10-eslabones que contienen de uno a tres átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar opcionalmente fusionados con un anillo bencénico. Son ejemplos los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3,4-tetrazinilo, 1,2,3,5-tetrazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-bencisotiazolilo, 2,1-bencisotiazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo, indolizínilo, benzo-1,3-dioxolilo, 4H-benzo-1,3-dioxinilo, y 4H-benzo-1,4-dioxinilo y, donde sea apropiado, N-óxidos y sales de los mismos.

Los anillos de 3- a 10-eslabones que pueden estar presentes como sustituyentes en los compuestos según la invención incluyen tanto anillos carbocíclicos como heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Tales anillos pueden estar en la forma de anillos simples o en la forma de anillos policíclicos. Pueden llevar además sustituyentes y/o estar fusionados con un anillo de benceno. Aquí pueden mencionarse a modo de ejemplo fenilo, naftilo, antrilo, indenilo y fenantrenilo, los radicales cicloalquilo mencionados anteriormente, y también los anillos que contienen oxígeno, azufre o átomos de nitrógeno, tales como tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, 1,3-dioxalanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, y morfolinilo, también furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3,4-tetrazinilo, 1,2,3,5-tetrazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo, indolizínilo, benzo-1,3-dioxolilo, 4H-benzo-1,3-dioxinilo, y 4H-benzo-1,4-dioxinilo.

50 Donde R^5 o R^6 es independientemente un grupo heterociclo-metilo, por ejemplo imidazolil- CH_2 -, el heterociclo está conectado al grupo metilo con un nitrógeno.

La invención incluye también N-óxidos de los compuestos de fórmula I.

55 La invención se refiere de igual manera a las sales que los compuestos de fórmula I puedan formar con aminas, metales alcalinos y bases metálicas alcalinotérreas y bases de amonio cuaternario.

Entre los hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos como formadores de sales, debe mencionarse especialmente a los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente a los hidróxidos de sodio y potasio. Los compuestos de fórmula I según la invención incluyen también hidratos que pueden formarse durante la formación de las sales.

65 Ejemplos de aminas adecuadas para la formación de sales de amonio incluyen el amoniaco así como alquilaminas C_1 - C_{18} , hidroxialquilaminas C_1 - C_4 y alcoxialquilaminas C_2 - C_4 primarias, secundarias y terciarias, por ejemplo metilamina, etilamina, *n*-propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, *n*-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, di-*n*-amilamina, diisoamilamina, dihexilamina, diheptila-

mina, dioctilamina, etanolamina, *n*-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, *n*-butenil-2-amina, *n*-pentenil-2-amina, 2,3-dimetilbutenil-2-amina, dibutenil-2-amina, *n*-hexenil-2-amina, propilenodiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-*n*-propilamina, triisopropilamina, tri-*n*-butilamina, triisobutilamina, tri-*sec*-butilamina, tri-*n*-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas tales como, por ejemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias tales como, por ejemplo, anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- y p-toluidinas, fenilenodiaminas, bencidinas, naftilaminas y o-, m- y p-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y diisopropilamina.

Bases de amonio cuaternario adecuadas preferidas para la formación de sales se corresponden, por ejemplo, con la fórmula $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$ en donde R_a , R_b , R_c y R_d son cada una independientemente de las otras alquilo C_1 - C_4 . Otras bases de tetraalquilamonio adecuadas con otros aniones pueden obtenerse, por ejemplo, por reacciones de intercambio de aniones.

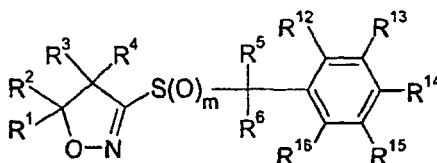
Radicales alquilo y alcoxi que aparecen en las definiciones siguientes son, por ejemplo, metilo, metoxi, etilo, etoxi, propilo, propoxi, butilo, butoxi, hexilo, hexiloxi, nonilo, noniloxi y decilo y deciloxi y también los isómeros ramificados de los mismos. Radicales de alqueno y alquino adecuados provienen de los radicales alquilo mencionados. Radicales cicloalquilo son generalmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo pueden estar en forma de bi o triciclos. Los radicales fenilo pueden estar sustituidos. Por ejemplo, Y puede ser un radical fenilo que puede estar sustituido, por ejemplo, con alcoxi o con alcoxi sustituido con un halógeno etc. Los anillos de 3- a 10-eslabones que pueden estar presentes como sustituyentes en los compuestos según la invención incluyen tanto anillos carbocíclicos como heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Tales anillos pueden estar en la forma de anillos simples o en la forma de anillos policíclicos. Pueden llevar además sustituyentes y/o estar fusionados con un anillo de benceno. Pueden mencionarse como ejemplo fenilo, naftilo, antrilo, indenilo y fenantrenilo, los radicales cicloalquilo mencionados anteriormente, y también anillos que contengan átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, tales como 1,3-dioxalanilo, dihidro-1,3-dioxolilo, tetrahidrofurano y morfolinilo, también furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, dihidroisoxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, benzoisotienilo, indolilo, benzoimidazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo e indolizinilo.

La invención incluye también N-óxidos de los compuestos de fórmula I.

La invención incluye también los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula I, especialmente aquellos que tienen un carbono quiral en el grupo $-CR^5R^6-$.

TABLA 1

Compuestos de la fórmula I.1



ES 2 338 135 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	1	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	F	H	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	H	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	0	I	H	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	F	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	F	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	2	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H

ES 2 338 135 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	Me	H	H	1	Br	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	Br	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	1	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	H	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	1	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	0	Br	H	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	0	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	H	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	Br	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	1	Br	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	I	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	F	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	H	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	Br	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	2	I	H	F	H	H	H	F

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	H	H	Me	H	H	H
10	Me	Me	H	H	0	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	F	H	F	H	H	H	Cl
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	H	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
25	Me	Me	H	H	2	Cl	H	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	H	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
35	Me	Me	H	H	1	Br	H	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	H	F	H	H	H	Cl
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	H	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
45	Me	Me	H	H	2	F	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	I	H	H	Me	H	H	H
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
60	Me	Me	H	H	2	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	I	H	F	H	H	H	F
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	H	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
10	Me	Me	H	H	1	Cl	H	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	H	F	H	H	H	F
15	Me	Me	H	H	0	F	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	H	F	H	H	H	F
20	Me	Me	H	H	2	Cl	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	H	H	Me	H	H	H
25	Me	Me	H	H	0	Cl	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	F	H	H	H	Cl
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	H	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	I	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	H	F	H	H	H	F
35	Me	Me	H	H	1	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	H	H	Me	H	H	H
45	Me	Me	H	H	1	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	I	H	F	H	H	H	Cl
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	H	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	Br	H	F	H	H	H	Cl
55	Me	Me	H	H	0	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Br	H	H	Me	H	H	H
60	Me	Me	H	H	0	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
65	Me	Me	H	H	2	I	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H

ES 2 338 135 T3

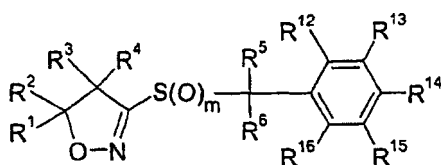
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	2	Br	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
10	Me	Me	H	H	2	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	H	F	H	H	H	Cl
15	Me	Me	H	H	1	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	H	Me	H	H	H
20	Me	Me	H	H	2	F	H	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	H	F	H	H	H	Cl
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	H	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	Cl	H	F	H	H	H	Cl
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
35	Me	Me	H	H	0	F	H	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	H	F	H	H	H	F
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	H	F	H	H	H	F
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	Cl	H	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	F	H	F	H	H	H	Cl
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
55	Me	Me	H	H	1	Cl	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
60	Me	Me	H	H	2	Br	H	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	Cl	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	H	H	Me	H	H	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	F	H	H	H	F

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	Cl	H	F	H	H	H	Cl
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	H	H	Me	H	H	H
15	Me	Me	H	H	2	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	H	H	Me	H	H	H
20	Me	Me	H	H	2	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	H	H	Me	H	H	H
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	F	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
30	Me	Me	H	H	1	I	H	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	NO ₂	H	H	Cl	H
35	Me	Me	H	H	1	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	I	H	H	Me	H	H	H
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
45	Me	Me	H	H	0	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	H	H	Me	H	H	H
50	Me	Me	H	H	1	CF ₃	H	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	Br	H	H	Me	H	H	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	H	H	Me	H	H	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	H	H	Me	H	H	H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	Me	H	H	1	F	H	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	2	Br	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	I	H	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	H	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	Cl	H	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	H	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	H	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	H	H	Me	H	H	H

TABLA 2

Compuestos de la fórmula I.1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Br	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	I	Br	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	2	F	Br	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Br	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	I	Br	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Br	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	0	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	Br	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	Br	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Br	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Br	H	Me	H	H	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	F	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	Br	Br	F	H	H	H	F
15	Me	Me	H	H	1	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
20	Me	Me	H	H	1	I	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	I	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	Br	Br	H	Me	H	H	H
25	Me	Me	H	H	1	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Br	H	Me	H	H	H
35	Me	Me	H	H	1	Br	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
40	Me	Me	H	H	0	F	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
45	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Br	H	Me	H	H	H
55	Me	Me	H	H	0	F	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	F	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	2	F	Br	F	H	H	H	Cl
65	Me	Me	H	H	2	I	Br	F	H	H	H	Cl

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Br	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Br	H	Me	H	H	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	Br	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	Br	Br	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Br	F	H	H	H	F
20	Me	Me	H	H	0	I	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	F	Br	H	Me	H	H	H
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
30	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	Br	Br	F	H	H	H	Cl
35	Me	Me	H	H	1	Cl	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
40	Me	Me	H	H	0	F	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Br	F	H	H	H	F
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	Cl	Br	H	Me	H	H	H
55	Me	Me	H	H	1	Cl	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Br	H	Me	H	H	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	I	Br	H	Me	H	H	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	2	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
15	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	I	Br	F	H	H	H	Cl
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	Br	F	H	H	H	Cl
25	Me	Me	H	H	2	Cl	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	Br	Br	F	H	H	H	Cl
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
35	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	Cl	Br	F	H	H	H	F
40	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Br	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Br	H	Me	H	H	H
45	Me	Me	H	H	0	Cl	Br	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Br	H	Me	H	H	H
50	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	Br	H	Me	H	H	H
55	Me	Me	H	H	2	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	F	Br	F	H	H	H	F
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	Cl	Br	H	Me	H	H	H
65	Me	Me	H	H	1	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	2	F	Br	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

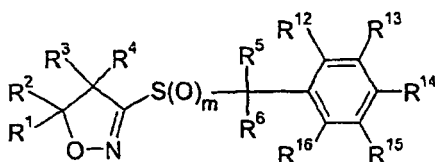
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	Cl	Br	F	H	H	H	Cl
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	Br	Br	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	Br	Br	F	H	H	H	F
20	Me	Me	H	H	1	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	Br	F	H	H	H	F
25	Me	Me	H	H	1	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
35	Me	Me	H	H	2	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	Br	H	Me	H	H	H
40	Me	Me	H	H	2	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Br	F	H	H	H	F
45	Me	Me	H	H	0	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	F	Br	H	Me	H	H	H
50	Me	Me	H	H	0	Br	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	I	Br	F	H	H	H	F
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Br	F	H	H	H	F
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Br	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Br	F	H	H	H	Cl
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Br	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	0	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	I	Br	H	Me	H	H	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Br	F	H	H	H	F
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Br	H	Me	H	H	H
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	Br	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Br	F	H	H	H	Cl
35	Me	Me	H	H	0	I	Br	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	I	Br	F	H	H	H	Cl
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Br	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	Br	F	H	H	H	Cl
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
50	Me	Me	H	H	0	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Br	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Br	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
65	Me	Me	H	H	0	F	Br	F	H	H	H	F

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Br	Br	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	CF ₃	Br	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Br	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	Br	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	Cl	Br	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Br	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	Cl	Br	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	Br	Br	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	Br	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	Br	Br	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Br	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	I	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Br	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Br	H	Me	H	H	H

TABLA 3

Compuestos de la fórmula I.1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	F	H	H	H	Cl

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	I	Cl	H	Me	H	H	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Cl	F	H	H	H	Cl
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	F	Cl	F	H	H	H	Cl
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
25	Me	Me	H	H	2	Cl	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Cl	H	Me	H	H	H
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Cl	F	H	H	H	Cl
40	Me	Me	H	H	1	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
45	Me	Me	H	H	2	I	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	I	Cl	F	H	H	H	F
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	Cl	F	H	H	H	F
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	0	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	F	H	H	H	Cl
15	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Cl	F	H	H	H	F
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Cl	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
25	Me	Me	H	H	2	I	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
30	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	F	Cl	F	H	H	H	F
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
45	Me	Me	H	H	1	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	I	Cl	F	H	H	H	Cl
50	Me	Me	H	H	0	F	Cl	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Cl	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	0	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
10	Me	Me	H	H	2	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
15	Me	Me	H	H	1	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Cl	F	H	H	H	F
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	F	H	H	H	F
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Cl	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	F	H	H	H	F
45	Me	Me	H	H	2	I	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Cl	H	Me	H	H	H
50	Me	Me	H	H	0	I	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
55	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	F	Cl	F	H	H	H	Cl
60	Me	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
65	Me	Me	H	H	0	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	1	F	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	F	Cl	H	Me	H	H	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Cl	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Cl	H	Me	H	H	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
30	Me	Me	H	H	1	I	Cl	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	I	Cl	H	Me	H	H	H
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
40	Me	Me	H	H	2	Cl	Cl	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Cl	F	H	H	H	F
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Cl	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	Cl	Cl	F	H	H	H	Cl
50	Me	Me	H	H	0	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	Cl	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
60	Me	Me	H	H	2	F	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	F	H	H	H	F
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Cl	H	Me	H	H	H

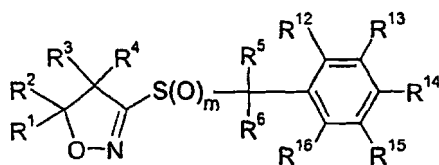
ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	1	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
10	Me	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	Cl	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	Cl	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	F	H	H	H	Cl
30	Me	Me	H	H	0	Cl	Cl	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	F	H	H	H	Cl
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
45	Me	Me	H	H	1	Cl	Cl	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Cl	H	Me	H	H	H
50	Me	Me	H	H	0	I	Cl	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	F	Cl	H	Me	H	H	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	Cl	F	H	H	H	F
60	Me	Me	H	H	1	F	Cl	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	Cl	Cl	H	Me	H	H	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Cl	Cl	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	Cl	F	H	H	H	F

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	Cl	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	Cl	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	1	CF ₃	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	F	Cl	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	1	F	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	F	Cl	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	Cl	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	F	Cl	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	I	Cl	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	Cl	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	Cl	F	H	H	H	F

TABLA 4

Compuestos de la fórmula I.1



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	F	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	F	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	F	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	F	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	F	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	I	F	F	H	H	H	F

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	F	F	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	I	F	H	Me	H	H	H
10	Me	Me	H	H	2	I	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	F	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	F	F	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	F	F	H	H	H	F
20	Me	Me	H	H	2	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	F	H	Me	H	H	H
25	Me	Me	H	H	2	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
30	Me	Me	H	H	2	I	F	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	F	F	H	Me	H	H	H
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	F	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	1	F	F	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	F	F	H	Me	H	H	H
50	Me	Me	H	H	0	CF ₃	F	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	F	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	F	H	Me	H	H	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	F	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	F	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	F	H	Me	H	H	H
65	Me	Me	H	H	0	CF ₃	F	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

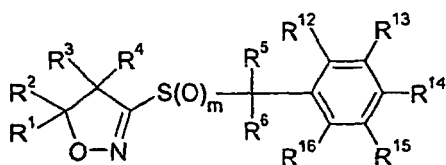
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	F	F	F	H	H	H	Cl
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	F	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	F	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
20	Me	Me	H	H	0	F	F	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	I	F	H	Me	H	H	H
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	F	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	F	F	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	I	F	H	Me	H	H	H
35	Me	Me	H	H	0	F	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	I	F	F	H	H	H	Cl
40	Me	Me	H	H	2	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	F	F	H	H	H	Cl
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	F	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	I	F	F	H	H	H	F
50	Me	Me	H	H	0	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	F	F	H	Me	H	H	H
55	Me	Me	H	H	1	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	F	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	F	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	2	CF ₃	F	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
10	Me	Me	H	H	0	F	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	F	H	Me	H	H	H
15	Me	Me	H	H	0	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	F'	NO ₂	H	H	Cl	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
25	Me	Me	H	H	2	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	F	F	H	H	H	Cl
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	F	F	F	H	H	H	F
35	Me	Me	H	H	2	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	F	F	H	H	H	Cl
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
45	Me	Me	H	H	2	F	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	F	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	F	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
55	Me	Me	H	H	1	CF ₃	F	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	F	F	H	H	H	Cl
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	F	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	F	H	Me	H	H	H
65	Me	Me	H	H	1	I	F	H	Me	H	H	H

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	F	F	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	F	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	I	F	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	1	F	F	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	F	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	CF ₃	F	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	F	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	F	F	H	H	H	F

TABLA 5

Compuestos de la fórmula I.1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	I	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	0	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	CF ₃	I	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	1	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	I	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	1	I	I	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	I	F	H	H	H	Cl

ES 2 338 135 T3

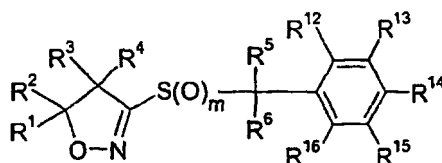
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	Me	Me	H	H	0	CF ₃	I	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	I	I	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	I	F	H	H	H	Cl
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	1	I	I	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	I	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	2	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	I	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	I	F	H	H	H	Cl
25	Me	Me	H	H	0	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	I	F	H	H	H	Cl
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	I	F	H	H	H	Cl
	Me	Me	H	H	0	I	I	F	H	H	H	F
35	Me	Me	H	H	2	CF ₃	I	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	I	I	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	1	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
40	Me	Me	H	H	1	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	I	H	Me	H	H	H
45	Me	Me	H	H	2	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	I	I	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	I	F	H	H	H	F
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	I	F	H	H	H	F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	I	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	0	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	I	I	H	Me	H	H	H
65	Me	Me	H	H	0	CF ₃	I	H	Me	H	H	H

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	I	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	0	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	I	I	H	Me	H	H	H
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	I	I	F	H	H	H	Cl
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	I	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	I	F	H	H	H	F
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	0	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
40	Me	Me	H	H	1	CF ₃	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	CF ₃	I	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	I	F	H	H	H	F
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	I	H	Me	H	H	H
	CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
55	Me	Me	H	H	2	I	I	F	H	H	H	F
	Me	Me	H	H	1	CF ₃	I	H	Me	H	H	H
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	I	I	NO ₂	H	H	Cl	H
	Me	Me	H	H	2	I	I	F	H	H	H	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	I	I	H	Me	H	H	H
65	Me	Me	H	H	1	CF ₃	I	F	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	I	I	H	Me	H	H	H

TABLA 6

Compuestos de la fórmula I.1

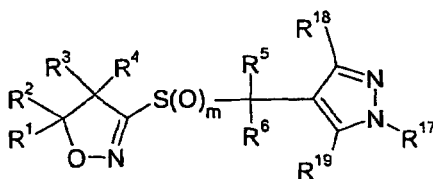
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
Me	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	Cl
Me	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	F

ES 2 338 135 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
Me	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	CF ₃	CF ₃	NO ₂	H	H	Cl	H
Me	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	0	CF ₃	CF ₃	F	H	H	H	F
Me	Me	H	H	2	CF ₃	CF ₃	H	Me	H	H	H

TABLA 7

Compuestos de la fórmula I.2



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCF ₃	CHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	Cl

ES 2 338 135 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	Cl
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	Cl	CF ₃
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCHF ₂	CH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCHF ₂
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCHF ₂	CHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCF ₃	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	Cl
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCF ₃	CF ₃
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCHF ₂	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ F	CHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ F	CH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	Cl	CHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	Cl	CF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCF ₃	CH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCF ₃	CHF ₂

ES 2 338 135 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ F	CHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCHF ₂	CHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCF ₃	CH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ F	CHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCHF ₂	CH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ F	CH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	Cl
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCF ₃	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCHF ₂	CHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCF ₃
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	Cl
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	Cl
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCF ₃

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
5	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCF ₃
10	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCHF ₂	CF ₃
15	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	Cl	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ F
20	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	Cl	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCHF ₂
25	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	Cl	CH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	Cl	CHF ₂
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCF ₃
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCF ₃
45	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	Cl
50	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ F
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ F	CF ₃
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCHF ₂
60	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCF ₃
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCHF ₂
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	Cl	CHF ₂

ES 2 338 135 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ F	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	Cl	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCHF ₂	CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	Cl	CH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCHF ₂
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCHF ₂	CHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ F	CF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	Cl	CH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ F	CH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ F
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCHF ₂	CHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ F	CHF ₂
Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ F	CH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	Cl
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ F
CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ F	CF ₃
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ F

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
5	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCF ₃	CF ₃
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	Cl	CH ₂ F
10	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ F	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	Cl	CH ₂ F
15	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ F	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCF ₃	CHF ₂
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
25	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	Cl
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCF ₃	CH ₂ F
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ F
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ F	CF ₃
35	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	Cl	CHF ₂
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCF ₃
40	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCF ₃	CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	Cl	CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ F	CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	Cl	CF ₃
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ F	CH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ F	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ F	CH ₂ F
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
65	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCHF ₂	CH ₂ F

ES 2 338 135 T3

	R¹	R²	R³	R⁴	m	R⁵	R⁶	R¹⁷	R¹⁸	R¹⁹
5	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
10	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCF ₃	CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	Cl
15	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	Cl
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCH ₂ CF ₃
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCHF ₂	CH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	Cl
25	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ F	CH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCF ₃	CHF ₂
30	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCHF ₂	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ F
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ F
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCHF ₂	CH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
40	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCHF ₂
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCHF ₂	CHF ₂
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCHF ₂	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCF ₃	CH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCHF ₂
50	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCF ₃	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCF ₃	CF ₃
60	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	Cl
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ F	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCHF ₂	CH ₂ F
65	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CF ₃

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
5	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	Cl	CH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCF ₃	CH ₂ F
10	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCF ₃	CH ₂ F
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ F	CHF ₂
15	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCH ₂ F
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	Cl	CH ₂ F
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCH ₂ F	CF ₃
25	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CF ₃	OCF ₃
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCF ₃
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCHF ₂
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCH ₂ F	CH ₂ F
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	Cl	CH ₂ F
45	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCH ₂ CF ₃	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCHF ₂	CF ₃
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	Cl	CF ₃
55	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCF ₃	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	OCH ₂ F
60	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCHF ₂	CF ₃
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	Cl
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCH ₂ F
65	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CHF ₂	OCHF ₂

ES 2 338 135 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
5	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CH ₂ F	OCF ₃
10	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CF ₃	OCH ₂ CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	Cl	CF ₃
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCHF ₂	CHF ₂
15	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	Cl	CHF ₂
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCF ₃	CHF ₂
20	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCHF ₂	CH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	Cl
25	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	CF ₃	OCHF ₂
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCF ₃	CH ₂ F
30	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	Cl	CHF ₂
	Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ F
35	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	Cl	CHF ₂
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	CH ₂ F	Cl
40	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCHF ₂	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	OCH ₂ CF ₃	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	Cl
45	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	CHF ₂	OCH ₂ CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCF ₃
50	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CH ₂ F	OCHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	OCF ₃	CHF ₂
	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Me	CHF ₂	OCHF ₂
55	CH ₂ Cl	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCHF ₂	CF ₃
	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCHF ₂
60	Me	Me	H	H	1	Br	H	Me	CF ₃	OCHF ₂
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCHF ₂	CH ₂ F
	Me	Me	H	H	2	Br	H	Et	OCF ₃	CH ₂ F
65	CH ₂ Cl	Me	H	H	1	Br	H	Et	OCF ₃	CHF ₂

ES 2 338 135 T3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	R ⁵	R ⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹
Me	Me	H	H	1	Br	H	Et	CHF ₂	OCF ₃

Tabla 8

La tabla 8 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es cloro, y R¹, R², R³, R⁴, m, R⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 8 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 8 R⁵ es cloro en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 8 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 8 R⁵ es cloro en lugar de bromo.

Tabla 9

La tabla 9 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es flúor, y R¹, R², R³, R⁴, m, R⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 9 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 9 R⁵ es flúor en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 9 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 9 R⁵ es flúor en lugar de bromo.

Tabla 10

La tabla 10 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es yodo, y R¹, R², R³, R⁴, m, R⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 10 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 10 R⁵ es yodo en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 10 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 10 R⁵ es yodo en lugar de bromo.

Tabla 11

La tabla 11 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es trifluorometilo, y R¹, R², R³, R⁴, m, R⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 11 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 11 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 11 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 11 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo.

Tabla 12

La tabla 12 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁶ es flúor, y R¹, R², R³, R⁴, m, R⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 12 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 12 R⁶ es flúor en lugar de hidrógeno. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 12 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 12 R⁶ es flúor en lugar de hidrógeno.

Tabla 13

La tabla 13 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es cloro, y R⁶ es flúor y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 13 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 12 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 13 R⁵ es cloro en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 13 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 12, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 13 R⁵ es cloro en lugar de bromo.

Tabla 14

La tabla 14 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ y R⁶ son flúor, y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 14 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 12 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 14 R⁵ es flúor en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 14 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 12, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 14 R⁵ es flúor en lugar de bromo.

ES 2 338 135 T3

Tabla 15

La tabla 15 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es yodo y R⁶ es flúor y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 15 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 12 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 15 R⁵ es yodo en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 15 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 12, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 15 R⁵ es yodo en lugar de bromo.

Tabla 16

La tabla 16 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es trifluorometilo y R⁶ es flúor y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 16 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 12 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 16 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 16 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 12, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 16 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo.

Tabla 17

La tabla 17 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁶ es bromo, y R¹, R², R³, R⁴, m, R⁵, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 17 es el mismo que el compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 17 R⁶ es bromo en lugar de hidrógeno. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 17 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 17 R⁶ es bromo en lugar de hidrógeno.

Tabla 18

La tabla 18 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es cloro y R⁶ es bromo y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 18 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 17 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 18 R⁵ es cloro en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 18 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 17, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 18 R⁵ es cloro en lugar de bromo.

Tabla 19

La tabla 19 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es yodo y R⁶ es bromo y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 19 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 17 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 19 R⁵ es yodo en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 19 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 17, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 19 R⁵ es yodo en lugar de bromo.

Tabla 20

La tabla 20 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es trifluorometilo y R⁶ es bromo, y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 20 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 17 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 20 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 20 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 17, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 20 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo.

Tabla 21

La tabla 21 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ y R⁶ son cloro, y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 21 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 21 R⁵ es cloro en lugar de bromo y R⁶ es cloro en lugar de hidrógeno. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 21 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 21 R⁵ es cloro en lugar de bromo y R⁶ es cloro en lugar de hidrógeno.

Tabla 22

La tabla 22 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es yodo, y R⁶ es cloro y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 22 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 21 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 22 R⁵ es yodo en lugar de cloro. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 22 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 21, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 22 R⁵ es yodo en lugar de cloro.

ES 2 338 135 T3

Tabla 23

La tabla 23 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es trifluoroetilo y R⁶ es cloro, y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 23 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 21 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 23 R⁵ es trifluorometilo en lugar de cloro. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 23 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 21, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 23 R⁵ es trifluorometilo en lugar de cloro.

Tabla 24

La tabla 24 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ y R⁶ son yodo, y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 24 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 24 R⁵ es yodo en lugar de bromo y R⁶ es yodo en lugar de hidrógeno. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 24 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 24 R⁵ es yodo en lugar de bromo y R⁶ es yodo en lugar de hidrógeno.

Tabla 25

La tabla 25 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ es trifluorometilo y R⁶ es yodo y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 25 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 24 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 25 R⁵ es trifluorometilo en lugar de yodo. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 25 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 24, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 25 R⁵ es trifluorometilo en lugar de yodo.

Tabla 26

La tabla 26 consiste en 240 compuestos de fórmula general I.2, donde R⁵ y R⁶ son trifluorometilo, y R¹, R², R³, R⁴, m, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ tienen los mismos valores que en la Tabla 7. De esta manera el compuesto 1 de la Tabla 26 es el mismo compuesto 1 de la Tabla 7 excepto que en el compuesto 1 de la Tabla 26 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo y R⁶ es trifluorometilo en lugar de hidrógeno. De forma similar, los compuestos 2 a 240 de la Tabla 26 son iguales a los compuestos 2 a 240 de la Tabla 7, respectivamente, excepto que en los compuestos de la Tabla 26 R⁵ es trifluorometilo en lugar de bromo y R⁶ es trifluorometilo en lugar de hidrógeno.

Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde

R¹ y R² son ambos alquiloC₁-C₁₀;

R³ y R⁴ son ambos hidrógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro haloalquiloC₁-C₆, triazolilo-CH₂-, imidazolilo-CH₂-, alquenoC₂-C₆, alquenoC₂-C₆, haloalquenoC₂-C₆, alquilo C₁-C₆carboniloxi-alquenoC₂-C₆, alquiloC₁-C₆carbonilo, haloalquiloC₁-C₆ carbonilo, cicloalquiloC₃-C₆ carbonilo o alcoxyc₁-C₆-alquiloC₁-C₆carbonilo, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro halógeno, alcoxyc₁-C₆ carbonilo-alquiloC₁-C₂, o alcoxyc₁-C₆-alquiloC₁-C₂, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro bencilsulfonilo, o

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro -CONH₂, y

R⁶ puede ser adicionalmente hidrógeno, alquiloC₁-C₆ o alcoxyc₁-C₆carbonilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3 a 10 eslabones que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquiloC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, halógeno, o nitro, o

R⁵ y R⁶ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo de fórmula C=CR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquiloC₁-C₆, o alquiloC₁-C₆carboniloxi;

m es, 1 o 2,

n es 1;

Y es fenilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxyc₁-C₆ carbonilo, ciano, halógeno, alquiloC₁-C₆tio, haloalquiloC₁-C₆tio, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alcoxyc₁-C₆, haloalcoxyc₁-C₆, alquiloC₁-C₆sulfonilo, o fenilo, o

ES 2 338 135 T3

Y es un heterociclo de 5 a 10 eslabones que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, ciano, halógeno, alcoxiC₁-C₆, o haloalcoxiC₁-C₆;

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

Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde

10 R¹ y R² son cada uno independientemente del otro hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C₃- o C₄-, R³ y R⁴ son cada uno independientemente del otro hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o

15 R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo C₃ o C₄, o

R¹ con R³ o R⁴ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅ o C₆, o

20 R² con R³ o R⁴ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅ o C₆.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde

25 R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente de los otros hidrógeno, metilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde R¹ y R² son ambos alquiloC₁-C₁₀.

30 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde R¹ y R² son ambos grupos metilo.

Otro grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

35 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde m es 1 o 2.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde m es 2.

40 Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, 1-acetiloxi-eten-1-ilo, bencilsulfonilo, carbamoilo, cloroacetilo, N-ciclopropil-carbamoilo, ciclopropilcarbonilo, N,N-dietil-carbamoilo, 2-dietilfosfonato-et-1-ilo, difluoroacetilo, N-(2,2-difluoroetil)-carbamoilo, 1,1-difluoroprop-1-en-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilmetilo, 2-(N,N-dimetil-carbamoil)-et-1-ilo, 2-etoxicarbonil-et-1-ilo, 4-fluoroanilincarbonilo, 4-fluorobencilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, imidazol-1-ilmetilo, indazol-1-ilmetilo, metoxiacetilo, 2-metoxi-et-1-ilo, metoximetilo, metilsulfonilo, 2-metilsulfonil-et-1-ilo, metilsulfonilmetilo, 1-metilsulfoniloxi-but-1-ilo, propargilo, 2-propionil-et-1-ilo, pirazol-1-ilmetilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, trifluorometilo, o trifluorometiltio, y

50 R⁶ es adicionalmente hidrógeno, etoxicarbonilo, etilo, metoxicarbonilo o metilo, o

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 1-cloro-1-metoxicarbonil-ciclopropilo, ciclopropilo, 1,1-diclorociclopropilo, nitro-ciclopropilo, fenilcarbonil-ciclopropilo, propen-2-ilo-ciclopropilo, o vinil-ciclopropilo, o

55 R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 3-acetiloxi-2-acetiloxiacetiloxi-propilideno, 2-acetiloxi-propilideno, butilideno, N,N-dimetilamino-etilideno, o 3-metoxi-2-metoxiacetiloxi-propilideno.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, 1-acetiloxi-eten-1-ilo, bencilsulfonilo, carbamoilo, cloroacetilo, ciclopropilcarbonilo, difluoroacetilo, 1,1-difluoroprop-1-en-3-ilo, imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, 2-metoxi-et-1-ilo, metoximetilo, propargilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, o trifluorometilo, y

R⁶ es adicionalmente hidrógeno, etilo, metoxicarbonilo o metilo, o

65 R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman ciclopropilo, 1,1-diclorociclopropilo, nitro-ciclopropilo, o vinil-ciclopropilo, o

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 2-acetiloxi-propilideno.

ES 2 338 135 T3

Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, 1-acetiloxi-eten-1-ilo, bencilsulfonilo, carbamoilo, cloroacetilo, N-ciclopropil-carbamoilo, ciclopropilcarbonilo, N,N-dietil-carbamoilo, 2-dietilfosfonato-et-1-ilo, difluoroacetilo, N-(2,2-difluoroetil)-carbamoilo, 1,1-difluoroprop-1-en-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilmetilo, 2-(N,N-dimetil-carbamoi)-et-1-ilo, 2-etoxicarbonil-et-1-ilo, 4-fluoroanilincarboxilo, 4-fluorobencilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, imidazol-1-ilmetilo, indazol-1-ilmetilo, metoxiacetilo, 2-metoxi-et-1-ilo, metoximetilo, metilsulfonilo, 2-metilsulfonil-et-1-ilo, metilsulfonilmetilo, 1-metilsulfoniloxi-but-1-ilo, propargilo, 2-propionil-et-1-ilo, pirazol-1-ilmetilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, trifluorometilo, o trifluorometiltio, y R⁶ es adicionalmente hidrógeno, etoxicarbonilo, etilo, metoxicarbonilo o metilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, 1-acetiloxi-eten-1-ilo, bencilsulfonilo, carbamoilo, cloroacetilo, ciclopropilcarbonilo, difluoroacetilo, 1,1-difluoroprop-1-en-3-ilo, imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, 2-metoxi-et-1-ilo, metoximetilo, propargilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, o trifluorometilo, y R⁶ es adicionalmente hidrógeno, etilo, metoxicarbonilo o metilo.

Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 1-cloro-1-metoxicarbonil-ciclopropilo, ciclopropilo, 1,1-diclorociclopropilo, nitro-ciclopropilo, fenilcarbonil-ciclopropilo, propen-2-il-ciclopropilo, o vinil-ciclopropilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, 1,1-diclorociclopropilo, nitro-ciclopropilo, o vinil-ciclopropilo.

Un grupo de compuestos preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 3-acetiloxi-2-acetiloxiacetiloxi-propilideno, 2-acetiloxi-propilideno, butilideno, N,N-dimetilaminoetilideno, o 3-metoxi-2-metoxiacetiloxi-propilideno.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 2-acetiloxi-propilideno.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro fenilo o naftilo, cuyos anillos pueden estar sustituidos por flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, metoxicarbonilo, -CONH₂ o con carboxilo, y R⁶ puede adicionalmente ser hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonilo o halógeno o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro 1,3-dioxalanilo, tetrahydrofurano, morfolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, benzoisotienilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo e indolizino, cuyos heterociclos pueden estar sustituidos con flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, metoxicarbonilo, -CONH₂ o con carboxilo, y R⁶ puede ser adicionalmente hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonilo o halógeno o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro 1,3-dioxalanilo, tetrahydrofurano, morfolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, benzoisotienilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo e indolizino, cuyos heterociclos pueden estar sustituidos con flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilo, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, metoxicarbonilo, -CONH₂ o con carboxilo, y R⁶ puede adicionalmente ser hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonilo o halógeno o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R⁵ y R⁶ conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo que puede estar sustituido con metilo, trifluorometilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, nitro, vinilo, 2-propenilo, acetilo, fenilcarbonilo, fenilo, difluoroacetilo, metilsulfonilo, ciano, cloro, flúor, bromo o con metoxi.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, cuyo heterociclo puede estar sustituido con metilo, trifluorometilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, trifluoroacetilo, trifluorometilsulfonilo, metilsulfonilo, acetilo, fenilo, ciano, cloro, flúor, bromo o con metoxi.

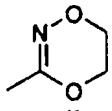
Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un radical de fórmula $C=CH_2$, $C=CH-CH_3$, $C=CH-N(CH_3)_2$, $C=CH-NH(CH_3)$, $C=CH-OCH_3$ o $C=CH-OC_2H_5$.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 eslabones que puede contener uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, especialmente un anillo carbocíclico de 3- a 6-eslabones, más especialmente ciclopropilo, y que puede estar sustituido con alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, halógeno, nitro o con ciano.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente del otro ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, vinilo, difluorovinilo, diclorovinilo, etinilo, propargilo, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, nitro, formilo, bromo, cloro, flúor, yodo, azido, trimetilsililo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, cianometilo, mercapto, feniltio, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, bencilsulfonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metiltiommetilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfonilmetilo, metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, fenoxi, benciloxi, $-CONH-SO_2-CH_3$, $-CONH-SO_2-CF_3$, $-NHCO-CH_3$, $-NHCO-CF_3$, $-OCO-CH_3$, $-OCO-CF_3$, $-OCO$ -fenilo, $-OCONH-CH_3$, $-OCONH-CH_2CF_3$ o $-OCONH$ -fenilo, y R^6 puede ser adicionalmente hidrógeno, ciano, metilo, etilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo o halógeno o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente del otro fenilo o naftilo, cuyos anillos pueden estar sustituidos con flúor, cloro, trifluorometilo, metilsulfonilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, nitro o con metoxycarbonilo y R_6 puede ser adicionalmente hidrógeno, ciano, metilo, etilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo o halógeno o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^5 y R^6 son cada uno independientemente del otro isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, dihi-

droisoxazolilo o un radical de la fórmula , cuyos anillos pueden estar sustituidos con metilo o metoxi y R^6 puede ser adicionalmente hidrógeno, ciano, metilo, etilo, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo o halógeno o trifluorometilo.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo el cual puede estar sustituido con metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, metoxi, nitro, vinilo, bromo, flúor o con cloro.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 es halógeno.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 y R^6 son ambos halógeno.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 es flúor.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 y R^6 son ambos flúor.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 es cloro.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 y R^6 son ambos cloro.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 es flúor y R^6 es cloro.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , m, n e Y son como se definió anteriormente y R^5 es haloalquilo C_1-C_6 , especialmente trifluorometilo.

ES 2 338 135 T3

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde n es 1 o 2.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde n es 1.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I comprende aquellos en donde Y es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, vinilo, etinilo, difluorovinilo, propargilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, nitro, ciano, formilo, hidroxilo, carboxilo, halógeno, azida, tiocianato, trimetilsililo, metiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, bencilsulfonilo, fenilsulfonilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, fenoxi, benciloxi, -CONH-SO₂-CH₃ o -CONH-SO₂-CF₃.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I comprende aquellos en donde Y es fenilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, difluorometoxi, etoxicarbonilo, metoxi, metoxicarbonilo, metilo, metilsulfonilo, nitro, fenilo, propargiloxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometiltio o trifluorometilsulfonilo.

Un grupo especialmente preferido de compuestos de la fórmula I comprende aquellos en donde Y es fenilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, difluorometoxi, etoxicarbonilo, metoxi, metoxicarbonilo, metilo, metilsulfonilo, fenilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometiltio o trifluorometilsulfonilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es fenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-bifenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 6-cloro-2-fluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-cianofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-difluorometoxifenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2,3-difluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2,4-difluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2,5-difluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2,6-difluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 3,5-difluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2,6-difluoro-3-tolilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 3,5-dimetoxifenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-fluorofenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-flúor-4-etoxicarbonilfenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-flúor-4-etoxicarbonilfenilo.

ES 2 338 135 T3

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-flúor-6-trifluorometilfenilo.

5 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-metoxifenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-metilsulfoniloxifenilo.

10 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-tolilo.

15 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 3-tolilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-trifluorometoxifenilo.

20 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-trifluorometilfenilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-trifluorometilsulfinilfenilo.

25 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 2-trifluorometiltiofenilo.

30 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es pirazolilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, 2,2-difluoroetoxi, difluorometoxi, etoxi, metoxi, metilo, oxetan-3-iloxi, *iso*-propilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluorometilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es pirazol-3-ilo, más preferiblemente 1-metil-4-trifluorometil-pirazol-3-ilo.

35 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es pirazol-4-ilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

40 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 3-difluorometoxi-1-metil-5-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

45 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 5-difluorometoxi-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1,3-dimetil-5-(2,2,2)-trifluoroetoxi-pirazol-4-ilo.

50 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 5-etoxi-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es pirazol-5-ilo.

55 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1-metil-5-(2,2-difluoroetoxi)-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1-metil-5-metoxi-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

60 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

65 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1-metil-5-*iso*-propilsulfonil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

ES 2 338 135 T3

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-ilo.

5 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es imidazolilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es imidazol-2-ilo, más preferiblemente 1-metilimidazol-2-ilo.

10 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es isoxazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de bromo, ciclopropilo, metoxi o metilo.

15 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es isoxazol-3-ilo, más preferiblemente 5-metilisoxazol-3-ilo.

20 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es isoxazol-4-ilo, más preferiblemente 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-ciclopropil-5-metilisoxazol-4-ilo o 5-ciclopropil-3-metilisoxazol-4-ilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es isoxazol-5-ilo, más preferiblemente 3-metoxiisoxazol-5-ilo o 3-bromo-4-metil-isoxazol-5-ilo.

25 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es isotiazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de ciano o metilo.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es isotiazol-4-ilo, más preferiblemente 5-ciano-3-metilisotiazol-4-ilo.

30 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es tiazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de etoxi, etilo, metoximetilo y trifluorometilo.

35 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es tiazol-5-ilo, más preferiblemente 4-etoxi-2-trifluorometiltiazol-5-ilo o 2-etil-4-metoximetiltiazol-5-ilo.

Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es piridilo que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, metilo o trifluorometilo.

40 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es piridin-3-ilo, más preferiblemente 2-cloropiridin-3-ilo o 2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilo.

Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 4H-benzo-1,3-dioxinilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

45 Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es 4H-benzo-1,3-dioxin-8-ilo, más preferiblemente 6-flúor-4H-benzo-1,3-dioxin-8-ilo.

50 Un grupo de compuestos preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es benzo-1,3-dioxolilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.

Un grupo de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es benzo-1,3-dioxol-5-ilo, más preferiblemente 2,2-difluoro-benzo-1,3-dioxol-5-ilo.

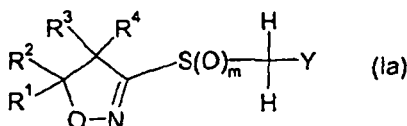
55 Un grupo adicional de compuestos especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 1,3-dioxalanilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tetrazinilo, 4H-benzo-1,3-dioxinilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, benzoisotienilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, nftiridinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo o indolizininilo, cuyos anillos pueden ser sustituidos con flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, metoxicarbonilo, 65 -CONH₂ o con carboxilo.

Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es fenilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-

ilo, imidazol-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, tiofen-3-ilo, 4H-benzo-1,3-dioxin-8-ilo o benzo-1,3-dioxol-5-ilo, donde todos estos heterociclos pueden estar adicionalmente sustituidos preferiblemente con los sustituyentes mostrados en las Tablas 1 a 26.

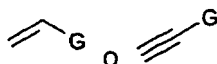
Un grupo adicional de compuestos muy especialmente preferidos de fórmula I comprende aquellos en donde Y es fenilo, pirimidin-5-ilo, piridin-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isoxazol-4-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo o tiofen-3-ilo, donde todos estos heterociclos pueden estar adicionalmente sustituidos, preferiblemente con los sustituyentes mostrados en las Tablas 1 a 26.

Los compuestos de fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, m es 2, y n es 1, pueden prepararse por procedimientos conocidos *per se*, haciendo reaccionar por ejemplo los compuestos de fórmula Ia



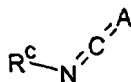
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, a) en una etapa única o en pasos sucesivos con compuestos de la fórmula R^5-X y/o R^6-X , en donde R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente y X es un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo un halógeno, tal como un bromuro, un carboxilato, tal como un acetato, un aquil- o arilsulfonato, tal como p-toluensulfonato, una imida, tal como succinimida, una sulfonimida, tal como bis(fenilsulfonil)-imida, o un haloalquilsulfonato, tal como trifluorometilsulfonato, en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un diluyente, preferiblemente un disolvente inerte, y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 50°C . Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 1443-1446; J. Org. Chem., 2002 (67) 5216-5225 y J. Org. Chem., 2002 (67) 3065-3071.

Los compuestos de la fórmula Ia, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, pueden también hacerse reaccionar b) con los compuestos de la fórmula



donde G es un grupo atractor de electrones, tal como un ciano, nitro, $\text{P}(\text{O})(\text{O-alkiloC}_1\text{-C}_6)_2$, $\text{CON}(\text{alkiloC}_1\text{-C}_6)_2$, $\text{CONH}(\text{alkiloC}_1\text{-C}_6)$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sulfonilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un diluyente, y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 50°C . Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en J. Org. Chem., 2002 (67) 5216-5225 y Heterocycles, 2002 (57) 2267-2278.

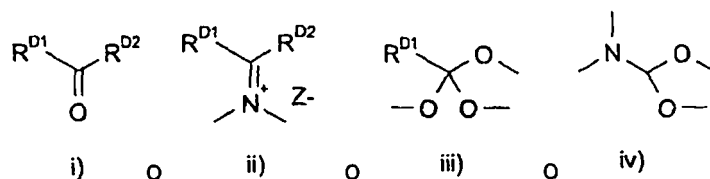
Los compuestos de la fórmula Ia, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, pueden también hacerse reaccionar c) con los compuestos de la fórmula



en donde A puede ser O o S y R^c es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo (no sustituido o sustituido en el anillo fenilo con haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, ciano, halógeno), bencilo (no sustituido o sustituido con haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, ciano, halógeno), tri-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -sililo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo, bencilcarbonilo (no sustituido o sustituido con haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, ciano, halógeno), fenilcarbonilo (no sustituido o sustituido con haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, ciano, halógeno), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo, halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo, bencilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo (no sustituido o sustituido con haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, ciano, halógeno), fenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo (no sustituido o sustituido con haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitro, ciano, halógeno), opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un diluyente, y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 50°C . Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en Eur. J. Org. Chem., 2000 (16) 2851-2860; J. Org. Chem., 1996 (61) 5004-5012 y Tetrahedron, 1995 (51) 2763-2776.

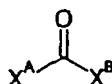
ES 2 338 135 T3

Los compuestos de la fórmula Ia, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, pueden también hacerse reaccionar d) con los compuestos de la fórmula



en donde R^{D1} y R^{D2} son hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 y Z es un contraión adecuado, por ejemplo halógeno, opcionalmente en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un diluyente, opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos y opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis en un intervalo de temperatura de de -120°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 50°C . Algunos de estos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en, J. Org. Chem., 2002 (67) 5216-5225; Chem. Europ. J., 1999 (5) 1355-1363; J. Amer. Chem. Soc., 1974 (96) 2275-2276 y Synthesis, 1984 (12) 1045-1047. El reactivo ii) puede generarse *in situ* a partir de N,N,N',N'-tetrametildiaminometano en presencia de anhídrido acético como se describe en Tetrahedron Lett., 2004 (45) 3345-3348.

Los compuestos de la fórmula Ia, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, pueden también hacerse reaccionar e) con los compuestos de la fórmula



en la que X^A y X^B son cada uno independientemente del otro un grupo saliente adecuado, tal como Cl, OCCl_3 o 1-imidazolilo, y compuestos de la fórmula



en donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un diluyente y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C , preferiblemente de -80°C a 50°C .

Como diluyentes en dichos procedimientos pueden usarse disolventes inertes tales como por ejemplo hidrocarburos, éteres, tales como THF o 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida o hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, u opcionalmente mezclas de los mismos. La base puede ser, por ejemplo, un compuesto de alquilo de litio, tal como metilo de litio, n-butilo de litio y *tert*-butilo de litio, una dialquilamida de litio, tal como la diisopropilamida de litio, un hidruro metálico, preferiblemente un hidruro de un metal alcalino, tal como el hidruro sódico, o una amida de metal alcalino, tal como la amida sódica, una amida de bis(tri(alquilo C_1 - C_6))sililo de metal, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, un alcóxido metálico, tal como el *tert*-butoxido de potasio, o una base de fosfaceno, tal como N'-*tert*-butil-N,N,N', N',N'',N'''-hexametilfosforimida triamida (P_1 - t Bu), 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P_2 -Et), 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P_2 - t Bu), 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP) o 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (base de Verkade). El agente formador de complejos puede ser, por ejemplo, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), hexametilfosforamida (HMPA) y tetrametiletilenodiamina (TMEDA). El ácido de Lewis puede ser, por ejemplo, SnCl_4 , AlCl_3 y ZnCl_2 .

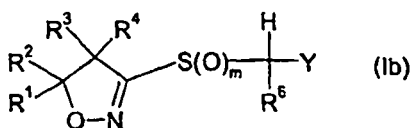
Las etapas del procedimiento a), b), c) y e) pueden llevarse a cabo independientemente, repetidamente o en combinación de las unas con las otras.

Los compuestos de la fórmula Ia son conocidos, por ejemplo, por los documentos de patente internacional WO 01/012613, WO 02/062770, WO 03/000686, WO 04/010165 y WO 04/013106.

En particular, el procedimiento a) es útil en la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es un halógeno, R^6 es hidrógeno o halógeno, m es 2, y n es 1, por halogenación de un compuesto de la fórmula Ia (véase anteriormente), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, en una etapa única o varias etapas sucesivas con compuestos de la fórmula R^5 -X y/o R^6 -X, en donde R^5 y/o R^6 son halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, y X es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente. Reactivos preferidos son la N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) o 1-(clorometil)-4-flúor-1,4-diazoniobenciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (SELECTFLUOR) para la fluoración, N-clorosuccinimida (NCS) o hexafluoroetano para la cloración, N-bromosuccinimida (NBS) o tribromuro de feniltrimetilamina (PTT) para la bromación, y N-yodosuccinimida (NIS) para la yodación. Las halogenaciones son convenientemente llevadas a

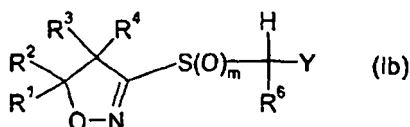
cabo en un disolvente inerte, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, y en la presencia de una base, preferiblemente bases de fosfaceno, por ejemplo 1-*terc*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi (fosfaceno) (P₂-^tBu) o 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catena-di(fosfaceno) (P₂-Et), o 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]un-decano (base de Verkade), en un intervalo de temperatura de 0°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 30°C. Alternativamente, las halogenaciones se llevan a cabo en la presencia de bases de alcóxidos, por ejemplo *terc*-butóxido de potasio, en presencia de un diluyente, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, en un intervalo de temperatura de -100°C a 50°C, preferiblemente de -80°C a 0°C. Alternativamente, las halogenaciones se llevan a cabo en presencia de un compuesto de alquilo de litio, por ejemplo *n*-butilo de litio, en la presencia de un agente formador de complejos, por ejemplo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), en presencia de un diluyente, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, en un intervalo de temperatura de -100°C a 50°C, preferiblemente de -80°C a 0°C. Alternativamente, las halogenaciones se llevan a cabo en presencia de una bis(tri(alquiloC₁-C₆)silyl)amida de metal, por ejemplo bis(trimetilsilyl)amida de sodio, en presencia de un diluyente, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, en un intervalo de temperatura de -100°C a 50°C, preferiblemente de -80°C a 0°C.

Además, el procedimiento a) es útil para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e Y son como se definieron anteriormente, R⁶ es alquiloC₁-C₁₀ o halógeno, m es 2, y n es 1, por reacción de un compuesto de la fórmula Ib,



en donde R¹, R², R³, R⁴ e Y son como se definieron anteriormente, m es 2, y R⁶ es alquiloC₁-C₁₀, por ejemplo metilo, o halógeno, por ejemplo cloro o flúor, con un compuesto de la fórmula R⁵-X, en donde R⁵ es como se definió anteriormente, y X es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente, en presencia de una base, opcionalmente en presencia de un diluyente, preferiblemente un disolvente inerte, y opcionalmente en presencia de un agente formador de complejos en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C, preferiblemente de -80°C a 50°C.

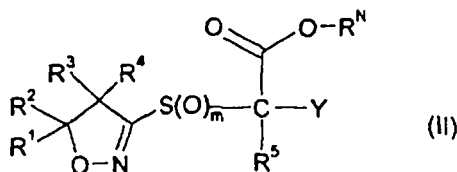
En particular, el procedimiento a) es útil para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴ e Y son como se definieron anteriormente, R⁵ es halógeno, R⁶ es alquiloC₁-C₁₀ o halógeno, m es 2, y n es 1, por halogenación de un compuesto de la fórmula Ib,



en donde R¹, R², R³, R⁴ e Y son como se definieron anteriormente, m es 2, y R⁶ es alquiloC₁-C₁₀, por ejemplo metilo, o halógeno, por ejemplo cloro o flúor, con un compuesto de la fórmula R⁵-X, en donde R⁵ es halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo, y X es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente. Los reactivos preferidos son N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) o 1-(clorometil)-4-flúor-1,4-diazoniobiciclo[2.2.2]octanobis (tetrafluoroborato) (SELECTFLUOR) para la fluoración, N-clorosuccinimida (NCS) o hexacloroetano para la cloración, N-bromosuccinimida (NBS) o tribromuro de feniltrimetilamino (PTT) para la bromación y N-yodosuccinimida (NIS) para la yodación. Las halogenaciones son convenientemente llevadas a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, y en presencia de una base, preferiblemente bases de fosfaceno, por ejemplo 1-*terc*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-^tBu) o 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catena-di(fosfaceno) (P₂-Et), o 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]un-decano (base de Verkade), en un intervalo de temperaturas de 0°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 30°C. Alternativamente, las halogenaciones se llevan a cabo en la presencia de bases de alcóxido, por ejemplo *terc*-butóxido potásico, en presencia de un diluyente, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, en un intervalo de temperatura de -100°C a 50°C, preferiblemente de -80°C a 0°C. Alternativamente, las halogenaciones se llevan a cabo en presencia de un compuesto de alquilo de litio, por ejemplo *n*-butilo de litio, en presencia de un agente formador de complejos, por ejemplo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), en presencia de un diluyente, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, en un intervalo de temperatura de -100°C a 50°C, preferiblemente de -80°C a 0°C. Alternativamente, las halogenaciones se llevan a cabo en presencia de una bis(tri(alquiloC₁-C₆)silyl)amida de metal, por ejemplo bis(trimetilsilyl)amida de sodio, en presencia de un diluyente, preferiblemente un éter, por ejemplo THF, en un intervalo de temperatura de -100°C a 50°C, preferiblemente de -80°C a 0°C.

ES 2 338 135 T3

Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^6 es hidrógeno, m es 2, y n es 1, pueden, además, prepararse a partir de los compuestos de la fórmula II.

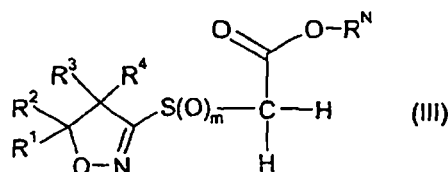


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 2, por descarboxilación de estos compuestos. Tales reacciones son conocidas en la bibliografía y pueden llevarse a cabo opcionalmente en la presencia de una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH o LiOH (J. Org. Chem., 1998 (63) 220-221), opcionalmente en la presencia de un ácido mineral o un ácido orgánico tal como por ejemplo HCl, H_2SO_4 o ácido acético (Synthesis, 1997 (6) 691-695), u opcionalmente en condiciones neutras (Tetrahedron 1995 (51) 8573-8584; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 1541-1546). Como diluyentes se usan habitualmente éteres, tales como THF o dioxano, alcoholes, tales como metanol o etanol, DMSO o agua, o mezclas de los mismos, y la reacción se lleva a cabo usualmente en un intervalo de temperatura de $-20^\circ C$ a $200^\circ C$, preferiblemente de $25^\circ C$ a $160^\circ C$.

Los compuestos de la fórmula II en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 2, pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de los compuestos de fórmula II en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es hidrógeno, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 2, por procedimientos descritos de a) a c), o e), según sea el caso.

Los compuestos de fórmula II en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es hidrógeno, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 2, pueden prepararse, por ejemplo, a partir de los compuestos de la fórmula Ia (véase anteriormente) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, y m es 2, por procedimientos descritos en a) usando el reactivo $R^N-O_2CX^A$ en donde R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo y X^A es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula II en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es hidrógeno, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 2, son obtenibles a partir de compuestos de la fórmula III

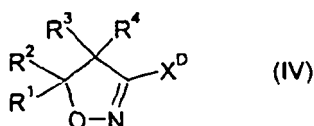


en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 2, por reacción con los compuestos de la fórmula $Y-X^C$ en donde Y es un grupo activado, aromático pobre en electrones o un grupo heteroaromático pobre en electrones y X^C es un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halógeno, nitro, alquilo- o arilsulfonato, tal como metilsulfonato o fenilsulfonato, haloalquilsulfonato, tal como trifluorometilsulfonato, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una dialquilamida de litio, tal como diisopropilamida de litio, un hidruro metálico, preferiblemente un hidruro metálico alcalino, tal como hidruro sódico, una bis(tri(alquilo C_1-C_6)silil)amida metálica, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, un alcóxido de metal, tal como *tert*-butóxido de potasio, o una base de fosfaceno, tal como N' -*tert*-butil- N,N,N',N',N'',N'' -hexametilfosforimida triamida (P_1 - t Bu), 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P_2 -Et), 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P_2 - t Bu), 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP) o 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano (base de Verkade), opcionalmente en presencia de un diluyente tal como por ejemplo THF, DMF o dioxano en un intervalo de temperatura de $-120^\circ C$ a $150^\circ C$, preferiblemente de $-20^\circ C$ a $120^\circ C$. Tales procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen por ejemplos en Synthesis 1997 (6) 691-695 y Chem. Heterocycl. Compd. (traducción del inglés) 1984 (20) 676-680.

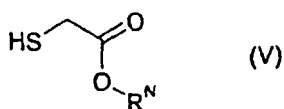
Los compuestos de la fórmula III en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 1 o 2, pueden ser obtenidos, por ejemplo por oxidación de los compuestos de fórmula III en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, R^N es alquilo C_1-C_6 o alilo, y m es 0, por reacción con agentes oxidantes orgánicos o inorgánicos adecuados, por ejemplo un ácido de peroxi, tal como el ácido 3-cloroperoxibenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, un alcoxiperóxido o un periodato, tal como periodato sódico, opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano,

1,2-dicloroetano, un alcohol, por ejemplo metanol, N,N-dimetilformamida, agua o ácido acético o una mezcla de los mismos. Las reacciones se llevan a cabo usualmente en un intervalo de temperaturas de -80°C a 120°C, preferiblemente de -20°C a 50°C. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en J. Org. Chem., 2003 (68) 3849-3859; J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 500-511 y Bioorg. Med. Chem., 1999 (9) 1837-1844. Se requiere un equivalente de agente oxidante para convertir un sulfuro, en donde m es 0, al correspondiente sulfóxido, en donde m es 1, o para convertir un sulfóxido, en donde m es 1, a la correspondiente sulfona, en donde m es 2. Dos equivalentes del agente oxidante se requieren para convertir un sulfuro, donde m es 0, a la correspondiente sulfona, en donde m es 2.

Los compuestos de la fórmula III en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, R^N es alquilo C_1 - C_6 o alilo, y m es 0, pueden ser preparados, por ejemplo, partiendo de los compuestos de la fórmula IV.



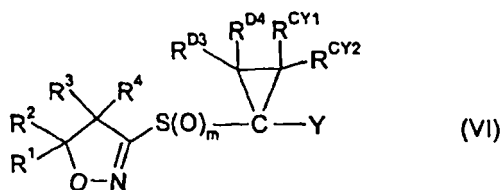
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente y X^D es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo cloruro, un grupo alquilo o arilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo o fenilsulfonilo, un haloalquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo, o nitro, por reacción con los compuestos de la fórmula V.



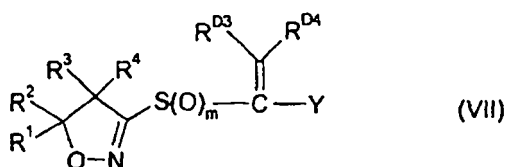
en donde R^N es alquilo C_1 - C_6 o alilo, opcionalmente en la presencia de una base, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o potásico, una amina básica, por ejemplo trietilamina o piridina, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo DMF, acetona o un éter, tal como THF, en un intervalo de temperatura de -20°C a 120°C, preferiblemente de -0°C a 80°C.

Compuestos de fórmula IV son conocidos por ejemplo de los documentos de patente internacional WO 01/12613, WO 02/062770 y WO 03/000686; los compuestos de la fórmula V están comercializados.

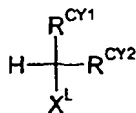
Los compuestos de la fórmula VI son ejemplos de compuestos de fórmula I en donde R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 carbonilo, alquilo C_1 - C_6 carbonilo, nitro o fenilcarbonilo, m es 2, y n es 1. Los compuestos de fórmula VI.



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, m es 2, R^{D3} y R^{D4} son hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , y R^{CY1} y R^{CY2} son hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1 - C_6 carbonilo, alquilo C_1 - C_6 carbonilo, fenilcarbonilo o nitro, pueden ser preparados por procedimientos conocidos *per se*, partiendo de los compuestos de la fórmula VII.



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, m es 2, y R^{D3} y R^{D4} son hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , que pueden a su vez prepararse como se describió en el procedimiento d), por ejemplo, por reacción con un haluro de tri(alquilo C_1 - C_6)sulfonio, tal como yoduro de trimetilsulfonio, o un haluro de tri(alquilo C_1 - C_6)sulfoxonio, tal como yoduro de trimetilsulfoxonio, en presencia de una base, por ejemplo un hidruro de metal alcalino, tal como NaH o un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH, KOH, en presencia de un diluyente, tal como DMSO, DMF, agua, diclorometano o una mezcla de los mismos, usualmente a temperaturas en el intervalo de 0°C a 50°C (Indian. J. Chem. Sect. B; 1982 (21) 1092-1094; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1997 (20) 3035-3042), o por reacción con diazometano, en la presencia de un diluyente, por ejemplo un éter, tal como éter dietílico, usualmente a una temperatura en el intervalo de -25°C a 0°C (Heterocycles, 1995 (40) 191-204) o por reacción con un compuesto de la fórmula,

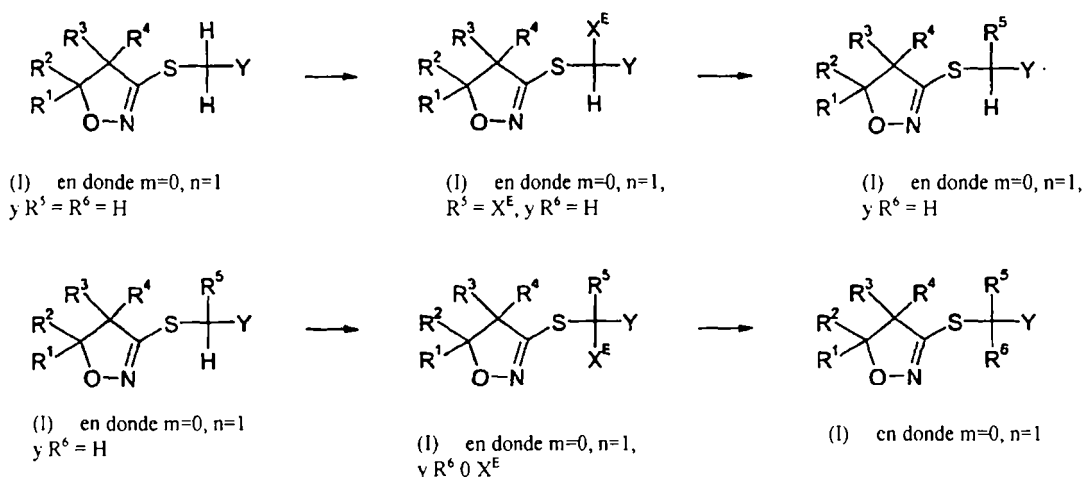


en donde R^{CY1} y R^{CY2} son halógeno, alcoxi C_1 - C_6 carbonilo, alquilo C_1 - C_6 carbonilo, fenilcarbonilo o nitro, R^{CY1} puede adicionalmente ser hidrógeno, y X^L es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, en presencia de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo NaOH, o un compuesto de alquilo de litio, por ejemplo n-butilo de litio, o una dialquilamida de litio, tal como diisopropilamida de litio, o un hidruro de metal, preferiblemente un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro sódico, o una bis(tri(alquilo C_1 - C_6)silo)amida de metal, tal como bis(trimetilsilo)amida de litio, o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico, en presencia de un diluyente, por ejemplo tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, agua o un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, o una mezcla, de estos disolventes, por ejemplo agua y cloroformo, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo cloruro de trietilbencilamonio, usualmente en un intervalo de temperatura de -80°C a 20°C (Indian. J. Chem. Sect. B; 1997 (36) 608-611; Synth. Commun., 1986 (16) 1255-1259, Tetrahedron, 2001 (57) 9423-9427).

Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^6 es hidrógeno, m es 2, y n es 1, pueden ser también preparados por procedimientos conocidos *per se*, haciendo reaccionar por ejemplo los compuestos de la fórmula VII (véase anteriormente) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente R^{D3} y R^{D4} son hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 , m es 1 o 2, como aceptores de Michael con nucleófilos de la fórmula R^{D5} -M o R^{D5} -H, en donde R^{D5} -M es una sal adecuada o un compuesto organometálico en el que M es por ejemplo Li, MgBr, Na, K o tetraalquilamonio y R^{D5} es un nucleófilo, tal como alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 tío, alquilo C_1 - C_6 sulfino, alquilo C_1 - C_6 sulfonilo, ciano, nitroalquilo C_1 - C_6 , imidazolilo, triazolilo, indazolilo, o pirazolilo. Los compuestos R^{D5} -M pueden ser preformados o generados *in situ*. Las reacciones pueden también llevarse a cabo usando R^{D5} -H en donde R^{D5} es, por ejemplo, imidazolilo, triazolilo, indazolilo, o pirazolilo en condiciones neutras. Como disolventes pueden usarse éteres tales como THF, disolventes halogenados, tales como diclorometano, alcoholes tales como metanol, acetonitrilo o acetona en un intervalo de temperatura de -120°C a 100°C, preferiblemente de -80°C a 50°C. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en Tetrahedron Letters (2002), 43(17), 3175-3179; Tetrahedron Letters (1992), 33(1), 131-4; Journal of Organic Chemistry (1991), 56 (13), 4098-112; Tetrahedron (1989), 45(18), 5805-5814.

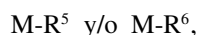
Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y n son como se definieron anteriormente, y m es 1 o 2, pueden, además, prepararse por procedimientos conocidos *per se* partiendo de compuestos de fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y y n son como se definieron anteriormente, y m es 0 o 1, respectivamente, y haciendo reaccionar estos compuestos con agentes oxidantes orgánicos o inorgánicos adecuados, por ejemplo un ácido de peroxi, tal como el ácido 3-cloroperoxibenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno, un alcoxiperóxido o un periodato, tal como periodato sódico, opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, 1,2-dicloroetano, un alcohol, por ejemplo metanol, N,N-dimetilformamida, agua o ácido acético o una mezcla de los mismos. Las reacciones se llevan a cabo usualmente en un intervalo de temperaturas de -80°C a 150°C, preferiblemente de -20°C a 120°C. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en J. Org. Chem., 2003 (68) 3849-3859; J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 500-511; Bioorg. Med. Chem., 1999 (9) 1837-1844. Se requiere un equivalente de agente oxidante para convertir un sulfuro, en donde m es 0, al correspondiente sulfóxido, en donde m es 1, o para convertir un sulfóxido, en donde m es 1, a la correspondiente sulfona, en donde m es 2. Dos equivalentes del agente oxidante se requieren para convertir un sulfuro, donde m es 0, a la correspondiente sulfona, en donde m es 2.

Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, m es 0, y n es 1, pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e Y son como se definieron anteriormente, R^5 , R^6 son hidrógeno, m es 0, y n es 1, o compuestos de la fórmula I, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^6 es hidrógeno, m es 0, y n es 1,



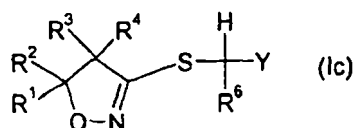
haciendo reaccionar esos compuestos con un agente halogenante, por ejemplo bromo o una N-halo-succinimida, tal como N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, para formar compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es X^E , y X^E a su vez es halógeno, R^6 es hidrógeno, m es 0, y n es 1, o compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^6 es X^E , y X^E a su vez es halógeno, m es 0, y n es 1, respectivamente, opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo ácido acético o un hidrocarburo halogenado, tal como CCl_4 o diclorometano, en un intervalo de temperatura de $-80^\circ C$ a $120^\circ C$, preferiblemente de $-20^\circ C$ a $60^\circ C$.

Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es X^E , y X^E a su vez es halógeno, R^6 es hidrógeno, m es 0, y n es 1, o los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y son como se definieron anteriormente, R^6 es X^E , y X^E a su vez es halógeno, m es 0, y n es 1, pueden después oxidarse directamente como se describió anteriormente, u opcionalmente en una segunda o tercera etapa hacerse reaccionar con los compuestos de la fórmula



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

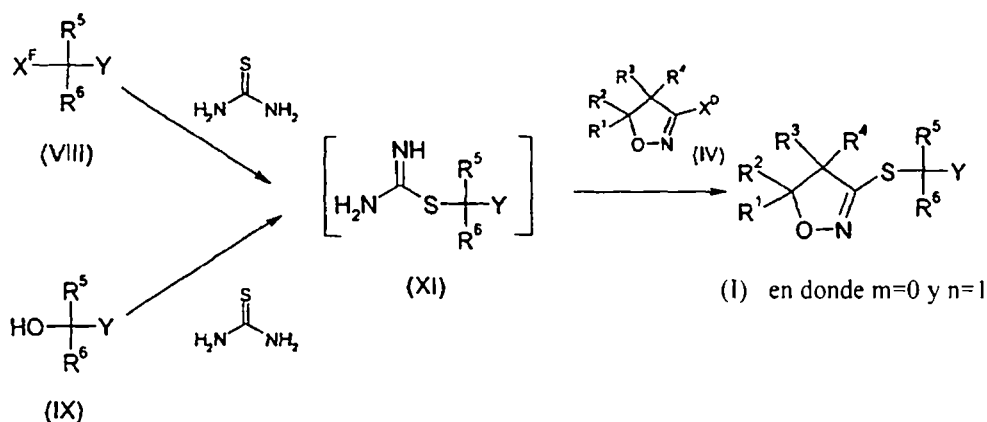
Los compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, R^5 es cloro, bromo o yodo, m es 1 o 2, y n es 1, pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula Ic



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, en un disolvente inerte, primero con una N-halosuccinimida y después con uno de los agentes oxidantes mencionados anteriormente.

Alternativamente, pueden prepararse compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, m es 0, y n es 1, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIII en donde R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, y X^F es un grupo saliente tal como un halógeno por ejemplo bromuro o cloruro, o alquilsulfonato, por ejemplo metilsulfonato, o arilsulfonato, por ejemplo tosilato, con tiourea, opcionalmente en presencia de un diluyente por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol, opcionalmente en presencia de un yoduro alcalino,

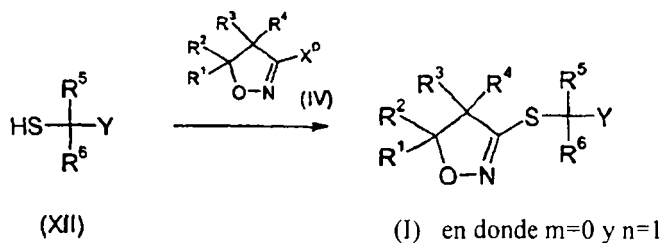
por ejemplo yoduro sódico, yoduro potásico, en un intervalo de temperatura de -30°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 80°C , para dar un compuesto intermedio de isotiourea de la fórmula XI, que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, y X^D es un grupo saliente adecuado tal como un grupo halógeno, por ejemplo cloruro, un grupo alquil- o arilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo o fenilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo, o nitro, en presencia de una base, tal como un carbonato, por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, o bicarbonato potásico, o un hidróxido, por ejemplo hidróxido potásico, o un alcóxido, por ejemplo alcóxido sódico, opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, un éter, por ejemplo 1,4-dioxano, THF, un disolvente polar, por ejemplo agua, DMF, o una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en un intervalo de temperatura de 20°C a 200°C , preferiblemente de 50°C a 150°C , opcionalmente en presencia de un gas inerte por ejemplo nitrógeno, y opcionalmente con irradiación de microondas. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en el documento de patente internacional WO 04/0131106.

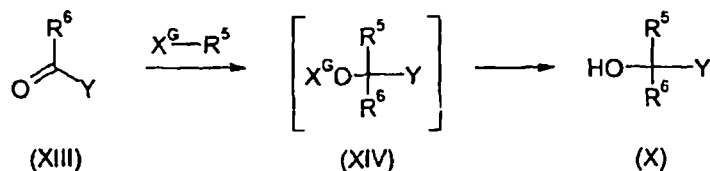
Un método adicional para preparar intermedios de la fórmula XI, en donde R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, es hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX, en donde R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, con tiourea en presencia de un ácido, por ejemplo un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico, o sulfúrico, o un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético, y opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un éter, por ejemplo 1,4-dioxano, THF, un disolvente polar, por ejemplo agua, DMF, o una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en un intervalo de temperatura de 20°C a 270°C , preferiblemente de 20°C a 150°C , opcionalmente con irradiación de microondas. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en Buchwald y Neilsen, JACS, 110(10), 3171-3175 (1988); Frank y Smith, JACS, 68, 2103-2104 (1946); Vetter, Syn. Comm, 28, 3219-3233 (1998).

Un método adicional para preparar compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente, m es 0, y n es 1, es hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XII en donde R^5 , R^6 e Y son como se definieron anteriormente,



con un compuesto de la fórmula IV en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente, y X^D es un grupo saliente adecuado tal como un grupo halógeno, por ejemplo cloruro, un grupo alquil- o arilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo o fenilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo, o nitro, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, carbonato sódico, o bicarbonato potásico, o un hidróxido, por ejemplo hidróxido potásico, o un alcóxido, por ejemplo alcóxido sódico, opcionalmente en presencia de un diluyente, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, un éter, por ejemplo 1,4-dioxano, THF, un disolvente polar, por ejemplo agua, DMF, o una mezcla de disolventes, por ejemplo una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en un intervalo de temperatura de 0°C a 100°C , preferiblemente de 20°C a 50°C , y opcionalmente en presencia de un gas inerte por ejemplo nitrógeno. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en los documentos de patente internacional WO 01/012613, WO 02/062770 y WO 04/010165.

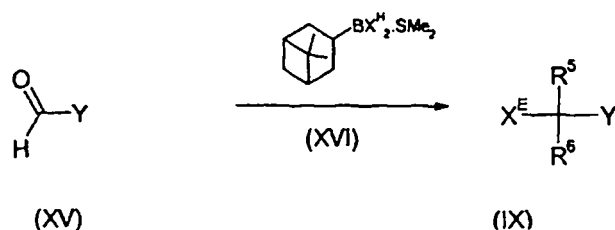
En el caso particular en que R^5 es haloalquilo C_1-C_6 , en particular perfluoroalquilo, por ejemplo trifluorometilo, pueden prepararse convenientemente compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son como se definieron anteriormente, R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , m es 0, y n es 1, haciendo reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula XIII



en donde Y es como se definió anteriormente, y R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , con un reactivo R^5-X^G , en donde X^G es un grupo trialquilsililo, por ejemplo trimetilsililo, en presencia de un iniciador, tal como una sal de fluoruro, por ejemplo fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro potásico, o una sal de alcóxido, y un diluyente opcional, tal como un éter, por ejemplo THF, 1,4-dioxano, en un intervalo de temperatura de 0°C a 100°C , preferiblemente de 20°C a 30°C , para formar el intermedio sililado de la fórmula XIV. Generalmente el intermedio sililado de la fórmula XIV se desilila sin aislamiento o purificación en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido acético, y opcionalmente en presencia de un diluyente adicional, tal como un éter, por ejemplo THF, 1,4-dioxano, un disolvente polar, por ejemplo agua, DMF, o una mezcla de disolventes, en un intervalo de temperatura de 0°C a 100°C , preferiblemente de 20°C a 30°C , para formar el alcohol de la fórmula X. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en Chem. Rev., 1997, 97, 757-786; J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 393; J. Med. Chem. 1992, 35, 641; J. Org. Chem. 1992, 57, 1124.

Los alcoholes obtenidos de tal manera pueden derivatizarse como se describe en por ejemplo los documentos de patente internacional WO 01/012613 y WO 02/062770, por ejemplo reemplazando primero el alcohol con un grupo saliente más adecuado tal como un grupo halógeno, por ejemplo bromuro, o alquilsulfonato, por ejemplo metilsulfonato, o arilsulfonato, por ejemplo tosilato, y después haciéndoles reaccionar con compuestos de la fórmula IV (véase anteriormente) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente y X^D es un grupo saliente adecuado por ejemplo un grupo halógeno, tal como cloruro, un grupo alquilsulfonilo, tal como metilsulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, tal como fenilsulfonilo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, hidrato de hidrosulfuro sódico o sal de Rongalit (sal sódica e hidrato del ácido hidroximetanosulfónico), opcionalmente en presencia de un diluyente, por ejemplo DMF en un intervalo de temperatura de -20°C a 150°C , preferiblemente de 0°C a 40°C , opcionalmente en presencia de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno. Dichos procedimientos son conocidos en la bibliografía y se describen, por ejemplo, en los documentos de patente internacional WO 01/012613, WO 02/062770 y WO 04/010165.

Adicionalmente, pueden prepararse compuestos de la fórmula IX en donde R^5 y R^6 son hidrógeno a partir de compuestos de la fórmula XV por reacción con el reactivo XVI



en donde $R^5 = R^6 = \text{H}$

en donde X^H es un átomo de halógeno tal como bromo o cloro en presencia de un diluyente tal como un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, un hidrocarburo tal como hexano, un alcohol tal como etanol, N-N-dimetilformamida, tetrahydrofurano (THF) o una mezcla de los mismos. La preparación de haluros de bencilo aromáticos se describe en Tetrahedron Letts. 2000 (41) 5161-5164. La preparación del reactivo XVI se describe en J. Org. Chem. 1980 (45) 384-389.

Los compuestos de la fórmula I según la invención pueden usarse como herbicidas sin modificaciones, como se obtuvieron en la síntesis, pero generalmente se formulan como composiciones herbicidas de varias formas usando adyuvantes de formulación, tal como vehículos, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones pueden estar en varias formas físicas, por ejemplo en forma de polvos finos, geles, polvos humectantes, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, pelets efervescentes, concentrados capaces de formar una emulsión, concentrados capaces de formar una microemulsión, emulsiones de aceite en agua, sustancias aceitosas capaces de formar flujos, dispersiones acuosas, dispersiones aceitosas, suspensiones-emulsiones, suspensiones en cápsulas, gránulos capaces de formar una emulsión, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un disolvente orgánico

no miscible con el agua como vehículo), películas de polímero impregnadas o en otras formas conocidas por ejemplo por el Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5ª Edición, 1999. Dichas formulaciones pueden usarse tanto directamente como diluidas antes de su uso. Las diluciones pueden hacerse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceites o disolventes.

5 Las formulaciones pueden prepararse por ejemplo mezclando el ingrediente activo con los adyuvantes de la formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, soluciones, dispersiones o emulsiones. Los ingredientes activos pueden también formularse con otros adyuvantes, tales como sólidos finamente divididos, aceites minerales, aceites de origen animal o vegetal, aceites de origen animal o vegetal modificados, di-
10 solventes orgánicos, agua, sustancias tensioactivas o combinaciones de los mismos. Los ingredientes activos pueden también estar contenidos en microcápsulas muy finas hechas con un polímero. Las microcápsulas contienen los ingredientes activos en un vehículo poroso. Esto permite que los ingredientes activos se liberen en el entorno en cantidades controladas (por ejemplo en liberación lenta). Las microcápsulas tienen usualmente un diámetro de 0,1 a 500 micras. Contienen los ingredientes activos en una cantidad de aproximadamente 25 a 95% en peso del peso de la cápsula. Los
15 ingredientes activos pueden estar en la forma de un sólido monolítico, de partículas finas en una dispersión sólida o líquida o como una solución adecuada. Las membranas encapsuladoras comprenden, por ejemplo, gomas naturales o sintéticas, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliácridonitrilo, poliácridato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros y xantanos de almidón modificados químicamente u otros polímeros que son conocidos para las personas versadas en esta técnica. Alternativamente, pueden formarse microcápsulas muy finas en las que el
20 ingrediente activo está contenido en la forma de partículas muy finas en una matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas mismas no están encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones según la invención son conocidos *per se*. Como vehículos líquidos pueden usarse: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites ve-
25 getales, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídridos ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos del ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol,
30 alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etilo, etilenglicol, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gammabutirolactona, glicerol, acetato de glicerilo, diacetato de glicerilo, triacetato de glicerilo, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isoctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo,
35 oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, éter metílico de propilenglicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter metílico de propilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes de
40 peso molecular alto, tales como el alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona y similares. El agua es generalmente el vehículo de elección para diluir los concentrados. Vehículos sólidos adecuados son, por ejemplo, el talco, dióxido de titanio, arcilla de pirofilita, sílice, arcilla de atapulgita, kieselguhr, piedra caliza, carbonato cálcico, bentonita, montmorillonita cálcica, vainas de las semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, cáscaras molidas de nueces, lignina
45 y sustancias parecidas, como se describe, por ejemplo, en el documento CFR 180.1001. (c) & (d).

Un gran número de sustancias tensioactivas pueden usarse ventajosamente tanto en formulaciones sólidas como líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un vehículo antes de su uso. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas y pueden usarse como emulsificantes, agentes
50 humectantes o agentes dispersantes o para otros propósitos. Sustancias típicas tensioactivas incluyen, por ejemplo, las sales de sulfatos de alquilo, tales como el laurilsulfato de dietilamonio; sales de alquilarylsulfonatos, tales como el dodecilbencenosulfonato cálcico; productos de adición del alquilfenol/óxido de alquileo, tales como el etoxilato de nonilfenol; productos de adición del alcohol/óxido de alquileo, tales como el etoxilato del alcohol tridecílico; jabones, tales como el estearato sódico; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como el dibutilnaftalenosulfonato
55 sódico; ésteres de dialquilo de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico; ésteres de sorbitol, tales como el oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como el cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como el estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de los ésteres de mono- y di-alquilfosfato; y también sustancias adicionales descritas por ejemplo en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" MC Publishing Corp., Ridgewood Nueva Jersey,
60 1981.

Adyuvantes adicionales que pueden usualmente usarse en formulaciones de pesticidas incluyen los inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes dispersantes, tintes, antioxidantes, agentes espumantes, agentes que absorben la luz, auxiliares de mezclas, antiespumantes, agentes formadores de complejos, sustancias neutralizantes o modificadoras del pH y tampones, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, aumentadores de la captación, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes,
65 microbicidas, y también fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones según la invención pueden incluir adicionalmente un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, los ésteres alquílicos de dichos aceites o mezclas de dichos aceites y derivados de los aceites. La cantidad de aditivo de aceite en la composición según la invención es generalmente de 0,01 a 10%, basado en la mezcla de pulverización. Por ejemplo, el aditivo de aceite puede añadirse al tanque de pulverización en la concentración deseada después de que se haya preparado la mezcla de pulverización. Aditivos de aceite preferidos comprenden los aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo aceite de semilla de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsificado, tal como AMIGO® (Rhone-Poulenc Canada Inc.), ésteres de alquilo de aceites de origen vegetal, por ejemplo los derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o grasa de buey. Un aditivo preferido contiene, por ejemplo, como componentes activos esencialmente 80% en peso de ésteres alquílicos de aceites de pescado y 15% en peso de aceite de colza metilado, y también 5% en peso de los dispersantes y modificadores de pH usuales. Aditivos de aceite especialmente preferidos comprenden los ésteres alquílicos de los ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo son importantes los ésteres metílicos del ácido láurico, palmítico y oleico. Esos ésteres son conocidos como el laurato de metilo (CAS-111-82-0), palmitato de metilo (CAS-112-39-0) y oleato de metilo (CAS-112-62-9). Un derivado de éster metílico de ácido graso preferido es Emery® 2230 y 2231 (Cognis GmbH). Estos y otros derivados de aceite son también conocidos por medio del Compendium of Herbicide Adjuvants, 5ª edición, Southern Illinois University, 2000.

La aplicación y acción de los aditivos de aceite puede mejorarse adicionalmente por combinación con sustancias tensioactivas, tales como tensioactivos no iónicos, aniónicos o catiónicos. Se listan ejemplos de tensioactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos adecuados, por ejemplo, en el documento WO 97/34485, páginas 7 y 8. Las sustancias tensioactivas preferidas son los tensioactivos aniónicos del tipo dodecilsulfonato, especialmente las sales de calcio de los mismos, y también los tensioactivos no iónicos del tipo etoxilato de alcohol graso. Se da preferencia especial a alcoholes grasos C₁₂-C₂₂ etoxilados que tienen un grado de etoxilación de 5 a 40. Ejemplos de tensioactivos comercializados son los de tipo Genapol (Clariant AG). Son también mencionados los tensioactivos de silicona, especialmente heptametiltrióxanos modificados con óxidos de polialquilo que están comercializados por ejemplo como Silwet L-77®, y también tensioactivos perfluorados. La concentración de las sustancias tensioactivas en relación al aditivo total es generalmente de 1 a 30% en peso. Ejemplos de aditivos de aceite que consisten en mezclas de aceite o aceites minerales o derivados de los mismos con tensioactivos son Edenor ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) o ActipronC (BP Oil UK Limited, GB).

Si se desea, es también posible usar las sustancias tensioactivas mencionadas en las formulaciones solas, o sea sin aditivos de aceite.

Además, la adición de un disolvente orgánico a la mezcla aditivo de aceite/tensioactivo puede contribuir a una mejora adicional de la acción. Disolventes adecuados son, por ejemplo, Solvesso® (ESSO) o Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). La concentración de dichos disolventes puede ser de 10 a 80% en peso del peso total. Aditivos de aceite que están presentes mezclados con disolventes se describen, por ejemplo, en el documento de patente de Estados Unidos US-A-4, 834, 908. Un aditivo de aceite comercializado descrito en este documento se conoce con el nombre de MERGE® (BASF Corporation). Un aditivo de aceite adicional que es preferido según la invención es SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada).

Además de los aditivos de aceites listados anteriormente, con el propósito de aumentar la acción de las composiciones según la invención es también posible añadir formulaciones de alquilpirrolidonas (por ejemplo Agrimax(R)) a la mezcla de pulverización. Las formulaciones de redes sintéticas, por ejemplo compuestos de poli(acrilamida), compuestos de polivinilo o poli-1-p-menteno (por ejemplo Bond(R), Courier(R) o Emerald(R)) pueden también usarse. Es también posible añadir soluciones que contengan ácido propiónico, por ejemplo Eurogkem Pen-e-trate®, a la mezcla de pulverización como agente aumentador de la acción.

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

Las proporciones de aplicación de los compuestos de la fórmula I pueden variar dentro de límites amplios y depende de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (pre o post emergente; tratamiento de semillas; aplicación en el surco de siembra; no aplicación de cultivo etc.), la planta de cultivo, la hierba o malas hierbas que se va a controlar, las condiciones climáticas prevalentes, y otros factores gobernados por el método de aplicación, el tiempo de aplicación y la cosecha diana. Los compuestos de la fórmula I según la invención se aplican generalmente en una proporción de 10 a 2.000 g/ha, especialmente de 50 a 1.000 g/ha.

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

Concentrados emulsionables:

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

Polvos:

ingrediente activo:	de 0,1 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 5%
vehículo sólido:	de 99,9 a 90%, preferiblemente de 99,9 a 99%

Concentrados en suspensión:

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

Polvos humectables:

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

Gránulos:

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

Los ejemplos siguientes ilustran más ampliamente, pero no limitan, la invención.

Ejemplos de formulación para herbicidas de la fórmula I (% = % en peso)

F1. Concentrados emulsionables

	a)	b)	c)	d)
ingrediente activo	5%	10%	25 %	50%
dodecibencenosulfonato de calcio	6%	8%	6%	8%
éter de poliglicol de aceite de castor	4%	-	4%	4%
(36 moles de óxido de etileno)				
éter poliglicol de octilfenol	-	4%	-	2%
(7-8 moles de óxido de etileno)				
NMP	-	-	10%	20%
mezcla de hidrocarburos aromáticos	85%	78%	55%	16%
C9-C12				

ES 2 338 135 T3

Emulsiones de cualquier concentración deseada pueden obtenerse a partir de tales concentrados por dilución con agua.

5	<u>F2. Soluciones</u>	a)	b)	c)	d)
	ingrediente activo	5%	10%	50%	90%
	1-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-propano	-	20%	20%	-
10	Polietilenglicol P. M. 400	20%	10%	-	-
	NMP	-	-	30%	10%
15	mezcla de hidrocarburos aromáticos C9-C12	75%	60 %	-	-

20 Las disoluciones son adecuadas para usar en forma de microgotas.

	<u>F3. Polvos humectables</u>	a)	b)	c)	d)
25	ingrediente activo	5%	25 %	50%	80%
	lignosulfonato de sodio	4%	-	3%	-
	sulfato de laurilo de sodio	2%	3%	-	4%
30	diisobutilnaftalensulfonato sódico	-	6%	5%	6%
	eter poliglicol de octilfenol	-	1%	2%	-
35	(7-8 moles de óxido de etileno)				
	ácido silícico muy disperso	1%	3%	5%	10%
	caolín	88%	62%	35 %	-

40

El ingrediente activo se mezcla perfectamente con los adyuvantes y la mezcla se tritura perfectamente en un molinillo adecuado, dando lugar a polvos humectables que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

45

	<u>F4. Gránulos revestidos</u>	a)	b)	c)
	ingrediente activo	0,1 %	5%	15%
50	ácido silícico muy disperso	0,9%	2%	2%
	vehículo inorgánico	99,0%	93%	83%
55	(diámetro 0,1-1 mm)			
	por ejemplo CaCO ₃ o SiO ₂			

60 El ingrediente activo se disuelve en cloruro de metileno y se aplica al vehículo por pulverización, y el disolvente se evapora después *a vacío*.

65

ES 2 338 135 T3

F5. Gránulos revestidos

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

El ingrediente activo finamente molido se aplica uniformemente, en un mezclador, a un vehículo humedecido con polietilenglicol. Se obtienen de esta manera gránulos recubiertos no pulverulentos.

F6. Gránulos extruidos

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

El ingrediente activo se mezcla y muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla es extruida y después secada en una corriente de aire.

F7. Polvos:

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

Los polvos listos para usar se obtienen al mezclar el ingrediente activo con los vehículos y triturando la mezcla en un molinillo adecuado.

F8. Concentrados en suspensión:

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

El ingrediente activo finamente triturado se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión del que se puede obtener cualquier concentración deseada por dilución con agua.

La invención se refiere también a un método para el control selectivo de hierbas y malas hierbas en cosechas de plantas útiles, en donde las plantas útiles o el área de cultivo o lugar del mismo es tratado con los compuestos de la fórmula I.

Las cosechas de plantas útiles en las que la composición de la invención puede usarse incluyen especialmente maíz, soja, algodón, cereales, por ejemplo trigo y cebada, arroz, caña de azúcar, remolacha de azúcar, girasol y colza. Se entiende que se incluye también como cultivos aquellos que se han hecho tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ejemplo ALS-, GS-, EPSPS-, PPO- e inhibidores de HPPD) por métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que ha sido convertida en tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, por métodos convencionales de reproducción es Clearfield® colza de verano (canola). Ejemplos de cultivos que han sido hechos tolerantes a herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen por ejemplo maíz resistente al glifosato y al glufosinato comercialmente disponible bajo los nombres registrados de RoundupReady® y LibertyLink®. Las malas hierbas que se controlan pueden ser tanto monocotiledóneas como dicotiledóneas, por ejemplo Stellaria, Nasturtium, Agrostis, Digitaria, Avena, Setaria, Sinapis, Lolium, Solanum, Echinochloa, Scirpus, Monochoria, Sagittaria, Bromus, Alopecurus, Sorghum, Rottboellia, Cyperus, Abutilon, Sida, Xanthium, Amaranthus, Chenopodium, Ipomoea, Chrysanthemum, Galium, Viola y Veronica.

También se entiende que se incluye como cultivos aquellos que se han hecho resistentes a insectos dañinos por métodos de ingeniería genética por ejemplo maíz Bt (resistente a la plaga del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también patatas Bt (resistentes al escarabajo colorado). Ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que se forma naturalmente por las bacterias del suelo *Bacillus thuringiensis*. Ejemplos de toxinas, o plantas transgénicas que pueden sintetizar tales toxinas, se describen en los documentos de patente europea EP-A-451 878, EP-A-374 753, los documentos de patente internacional WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 y el documento de patente europea EP-A-427 529. Ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican para una resistencia insecticida y expresa una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz, NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexta®. Cultivos de plantas o material de semilla de las mismas pueden ambos ser resistentes a los herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a que los insectos los usen como alimento (acontecimientos transgénicos “acumulados”). Por ejemplo, las semillas pueden tener la habilidad de expresar una proteína insecticida Cry3 mientras que al mismo tiempo son tolerantes al glifosato. También se entiende que se incluye como cultivos aquellos que se obtienen por métodos convencionales de producción o ingeniería genética y que contienen las así llamadas características de producción total (por ejemplo estabilidad de almacenaje mejorada, mayor valor nutricional y sabor mejorado).

Las áreas en cultivo incluyen tierra sobre la que las plantas de cultivo están ya creciendo y la tierra que se intenta para cultivar con estas plantas de cultivo.

Los compuestos de la fórmula I según la invención pueden también usarse en combinación con uno o más de otros herbicidas. En particular, las mezclas siguientes de los compuestos de la fórmula I son importantes:

compuestos de la fórmula I + acetoclor, compuestos de la fórmula I + acifluorfen, compuestos de la fórmula I + acifluorfen sódico, compuestos de la fórmula I + aclonifen, compuestos de la fórmula I + acroleína, compuestos de la fórmula I + alaclor, compuestos de la fórmula I + aloxidin, compuestos de la fórmula I + alcohol alílico, compuestos de la fórmula I + ametrin, compuestos de la fórmula I + amicarbazona, compuestos de la fórmula I + amidosulfuron, compuestos de la fórmula I + aminopirialida, compuestos de la fórmula I + amitrol, compuestos de la fórmula I + sulfamato amónico, compuestos de la fórmula I + anilofos, compuestos de la fórmula I + asulam, compuestos de la fórmula I + atraton, compuestos de la fórmula I + atrazina, compuestos de la fórmula I + azimsulfuron, compuestos de la fórmula I + BCPC, compuestos de la fórmula I + beflubutamida, compuestos de la fórmula I + benazolina, compuestos de la fórmula I + benfluralina, compuestos de la fórmula I + benfuresato, compuestos de la fórmula I + bensulfuron, compuestos de la fórmula I + bensulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + bensulida, compuestos de la fórmula I + bentazona, compuestos de la fórmula I + benzfendizona, compuestos de la fórmula I + benzobiciclon, compuestos de la fórmula I + benzofenap, compuestos de la fórmula I + bifenox, compuestos de la fórmula I + bilanafos, compuestos de la fórmula I + bispiribac, compuestos de la fórmula I + bispiribac sódico, compuestos de la fórmula I + bórax, compuestos de la fórmula I + bromacil, compuestos de la fórmula I + bromobutida, compuestos de la fórmula I + bromoxinil, compuestos de la fórmula I + butaclor, compuestos de la fórmula I + butafenacil, compuestos de la fórmula I + butamifos, compuestos de la fórmula I + butralina, compuestos de la fórmula I + butroxidim, compuestos de la fórmula I + butilato, compuestos de la fórmula I + ácido cacodílico, compuestos de la fórmula I + clorato cálcico, compuestos de la fórmula I + cafenstrol, compuestos de la fórmula I + carbetamida, compuestos de la fórmula I + carfentrazona, compuestos de la fórmula I + carfentrazona de etilo, compuestos de la fórmula I + CDEA, compuestos de la fórmula I + CEPC, compuestos de la fórmula I + clorflurenol, compuestos de la fórmula I + clorflurenol de metilo, compuestos de la fórmula I + cloridazon, compuestos de la fórmula I + clorimuron, compuestos de la fórmula I + clorimuron de etilo, compuestos de la fórmula I + ácido cloroacético, compuestos de la fórmula I + clorotoluron, compuestos de la fórmula I + clorprofam, compuestos de la fórmula I + clorsulfuron, compuestos de la fórmula I + clortal, compuestos de la fórmula I + clortal de dimetilo, compuestos de la fórmula I + cinidon de etilo, compuestos de la fórmula I + cinmetilin, compuestos de la fórmula I + cinosulfuron, compuestos de la fórmula I + cisanilida, compuestos de la

fórmula I + cletodin, compuestos de la fórmula I + clodinafop, compuestos de la fórmula I + clodinafop de propargilo, compuestos de la fórmula I + clomazona, compuestos de la fórmula I + clomeprop, compuestos de la fórmula I + clopiralida, compuestos de la fórmula I + cloransulam, compuestos de la fórmula I + cloransulam de metilo, compuestos de la fórmula I + CMA, compuestos de la fórmula I + 4-CPB, compuestos de la fórmula I + CPMF, compuestos de la fórmula I + 4-CPP, compuestos de la fórmula I + CPPC, compuestos de la fórmula I + cresol, compuestos de la fórmula I + cumiluron, compuestos de la fórmula I + cianamida, compuestos de la fórmula I + cianazina, compuestos de la fórmula I + cicloato, compuestos de la fórmula I + ciclosulfamuron, compuestos de la fórmula I + cicloxidima, compuestos de la fórmula I + cihalofop, compuestos de la fórmula I + cihalofop de butilo, compuestos de la fórmula I + 2,4-D, compuestos de la fórmula I + 3,4-DA, compuestos de la fórmula I + daimuron, compuestos de la fórmula I + dalapon, compuestos de la fórmula I + dazomet, compuestos de la fórmula I + 2,4-DB, compuestos de la fórmula I + 3,4-DB, compuestos de la fórmula I + 2,4-DEB, compuestos de la fórmula I + desmedifam, compuestos de la fórmula I + dicamba, compuestos de la fórmula I + diclobenil, compuestos de la fórmula I + orto-diclorobenceno, compuestos de la fórmula I + para-diclorobenceno, compuestos de la fórmula I + diclorprop, compuestos de la fórmula I + diclorprop-P, compuestos de la fórmula I + diclofop, compuestos de la fórmula I + diclofop de metilo, compuestos de la fórmula I + diclosulan, compuestos de la fórmula I + difenzoquat, compuestos de la fórmula I + difenzoquat metilsulfato, compuestos de la fórmula I + diflufenican, compuestos de la fórmula I + diflufenzopir, compuestos de la fórmula I + dimefuron, compuestos de la fórmula I + dimepiperato, compuestos de la fórmula I + dimetaclor, compuestos de la fórmula I + dimetametrin, compuestos de la fórmula I + dimetenamida, compuestos de la fórmula I + dimetenamida-P, compuestos de la fórmula I + dimetipin, compuestos de la fórmula I + ácido dimetilarsínico, compuestos de la fórmula I + dinitramina, compuestos de la fórmula I + dinoterb, compuestos de la fórmula I + difenamida, compuestos de la fórmula I + diquat, compuestos de la fórmula I + dibromuro de diquat, compuestos de la fórmula I + ditiopir, compuestos de la fórmula I + diuron, compuestos de la fórmula I + DNOC, compuestos de la fórmula I + 3,4-DP, compuestos de la fórmula I + DSMA, compuestos de la fórmula I + EBEP, compuestos de la fórmula I + endotal, compuestos de la fórmula I + EPTC, compuestos de la fórmula I + esprocarb, compuestos de la fórmula I + etalfuracin, compuestos de la fórmula I + etametsulfuron, compuestos de la fórmula I + etametsulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + etofumesato, compuestos de la fórmula I + etoxifen, compuestos de la fórmula I + etoxisulfuron, compuestos de la fórmula I + etobenzanida, compuestos de la fórmula I + fenoxaprop-P, compuestos de la fórmula I + fenoxaprop-P de etilo, compuestos de la fórmula I + fentrazamida, compuestos de la fórmula I + sulfato ferroso, compuestos de la fórmula I + flamprop-M, compuestos de la fórmula I + flazasulfuron, compuestos de la fórmula I + florasulan, compuestos de la fórmula I + fluazifop, compuestos de la fórmula I + fluazifop de butilo, compuestos de la fórmula I + fluazifop-P, compuestos de la fórmula I + fluazifop-P de butilo, compuestos de la fórmula I + flucarbazona, compuestos de la fórmula I + flucarbazona sódica, compuestos de la fórmula I + flucetosulfuron, compuestos de la fórmula I + flucloralina, compuestos de la fórmula I + flufenacet, compuestos de la fórmula I + flufenpir, compuestos de la fórmula I + flufenpir de etilo, compuestos de la fórmula I + flumetsulan, compuestos de la fórmula I + flumiclorac, compuestos de la fórmula I + flumiclorac de pentilo, compuestos de la fórmula I + flumioxazina, compuestos de la fórmula I + fluometuron, compuestos de la fórmula I + fluorglicofeno, compuestos de la fórmula I + fluorglicofeno de etilo, compuestos de la fórmula I + flupropanato, compuestos de la fórmula I + flupirsulfuron, compuestos de la fórmula I + flupirsulfuron de metilo sódico, compuestos de la fórmula I + flurenol, compuestos de la fórmula I + fluridona, compuestos de la fórmula I + flurocloridona, compuestos de la fórmula I + fluroxipir, compuestos de la fórmula I + flurtamona, compuestos de la fórmula I + flutiacet, compuestos de la fórmula I + flutiacet de metilo, compuestos de la fórmula I + fomesafen, compuestos de la fórmula I + foramsulfuron, compuestos de la fórmula I + fosamina, compuestos de la fórmula I + glufosinato, compuestos de la fórmula I + glufosinato de amonio, compuestos de la fórmula I + glifosato, compuestos de la fórmula I + halosulfuron, compuestos de la fórmula I + halosulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + haloxifop, compuestos de la fórmula I + haloxifop-P, compuestos de la fórmula I + HC-252, compuestos de la fórmula I + hexazinona, compuestos de la fórmula I + imazametabenz, compuestos de la fórmula I + imazametabenz de metilo, compuestos de la fórmula I + imazamox, compuestos de la fórmula I + imazapic, compuestos de la fórmula I + imazapir, compuestos de la fórmula I + imazaquin, compuestos de la fórmula I + imazetapir, compuestos de la fórmula I + imazosulfuron, compuestos de la fórmula I + indanofan, compuestos de la fórmula I + yodometano, compuestos de la fórmula I + yodosulfuron, compuestos de la fórmula I + yodosulfuron de metilo sódico, compuestos de la fórmula I + ioxinil, compuestos de la fórmula I + isoproturon, compuestos de la fórmula I + isouron, compuestos de la fórmula I + isoxaben, compuestos de la fórmula I + isoxaclortol, compuestos de la fórmula I + isoxaflutol, compuestos de la fórmula I + karbutilato, compuestos de la fórmula I + lactofen, compuestos de la fórmula I + lenacil, compuestos de la fórmula I + linuron, compuestos de la fórmula I + MAA, compuestos de la fórmula I + MAMA, compuestos de la fórmula I + MCPA, compuestos de la fórmula I + MCPA de tioetilo, compuestos de la fórmula I + MCPB, compuestos de la fórmula I + mecoprop, compuestos de la fórmula I + mecoprop-P, compuestos de la fórmula I + mefenacet, compuestos de la fórmula I + mefluidida, compuestos de la fórmula I + mesosulfuron, compuestos de la fórmula I + mesosulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + mesotriona, compuestos de la fórmula I + metam, compuestos de la fórmula I + metamifop, compuestos de la fórmula I + metamitron, compuestos de la fórmula I + metazaclor, compuestos de la fórmula I + metabenzotiazuron, compuestos de la fórmula I + ácido metilarsonico, compuestos de la fórmula I + metildimron, compuestos de la fórmula I + metil isotiocianato, compuestos de la fórmula I + metobenzuron, compuestos de la fórmula I + metolaclor, compuestos de la fórmula I + S-metolaclor, compuestos de la fórmula I + metosulam, compuestos de la fórmula I + metoxuron, compuestos de la fórmula I + metribuzin, compuestos de la fórmula I + metsulfuron, compuestos de la fórmula I + metsulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + MK-616, compuestos de la fórmula I + molinato, compuestos de la fórmula I + monolinuron, compuestos de la fórmula I + MSMA, compuestos de la fórmula I + naproanilida, compuestos de la fórmula I + napropamida, compuestos de la fórmula I + naptalam, compuestos de la fórmula I + neburon, compuestos de la fórmula I + nicosulfuron, compuestos de la fórmula I + ácido nonanoico, compuestos de la fórmula I + norflurazon, compuestos de la fórmula I + ácido oleico (ácidos grasos), compuestos de la fórmula I + orbencarb, compuestos

de la fórmula I + ortosulfamuron, compuestos de la fórmula I + orizalina, compuestos de la fórmula I + oxadiargil, compuestos de la fórmula I + oxadiazon, compuestos de la fórmula I + oxasulfuron, compuestos de la fórmula I + oxaziclomefona, compuestos de la fórmula I + oxifluorfen, compuestos de la fórmula I + paraquat, compuestos de la fórmula I + dicloruro de paraquat, compuestos de la fórmula I + pebulato, compuestos de la fórmula I + pendimetalin, compuestos de la fórmula I + penoxsulam, compuestos de la fórmula I + pentaclorofenol, compuestos de la fórmula I + pentanoclor, compuestos de la fórmula I + pentoxazona, compuestos de la fórmula I + petoxamida, compuestos de la fórmula I + aceites de petróleo, compuestos de la fórmula I + fenmedifam, compuestos de la fórmula I + fenmedifam de etilo, compuestos de la fórmula I + picloram, compuestos de la fórmula I + picolinafen, compuestos de la fórmula I + pinoxaden, compuestos de la fórmula I + piperofos, compuestos de la fórmula I + arsenito potásico, compuestos de la fórmula I + azida potásica, compuestos de la fórmula I + pretilaclor, compuestos de la fórmula I + primisulfuron, compuestos de la fórmula I + primisulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + prodiamina, compuestos de la fórmula I + profluzol, compuestos de la fórmula I + profoxidim, compuestos de la fórmula I + prometon, compuestos de la fórmula I + prometrin, compuestos de la fórmula I + propaclor, compuestos de la fórmula I + propanil, compuestos de la fórmula I + propaquizafop, compuestos de la fórmula I + propazina, compuestos de la fórmula I + profam, compuestos de la fórmula I + propisoclor, compuestos de la fórmula I + propoxicarbazona, compuestos de la fórmula I + propoxicarbazona de sodio, compuestos de la fórmula I + propizamida, compuestos de la fórmula I + prosulfocarb, compuestos de la fórmula I + prosulfuron, compuestos de la fórmula I + piraclonil, compuestos de la fórmula I + piraflufeno, compuestos de la fórmula I + piraflufeno de etilo, compuestos de la fórmula I + pirazolinato, compuestos de la fórmula I + pirazosulfuron, compuestos de la fórmula I + pirazosulfuron de etilo, compuestos de la fórmula I + pirazoxifeno, compuestos de la fórmula I + piribenzoxima, compuestos de la fórmula I + piributicarb, compuestos de la fórmula I + piridafol, compuestos de la fórmula I + piridato, compuestos de la fórmula I + piriftalida, compuestos de la fórmula I + piriminobac, compuestos de la fórmula I + piriminobac de metilo, compuestos de la fórmula I + pirimisulfan, compuestos de la fórmula I + piritiobac, compuestos de la fórmula I + piritiobac de sodio, compuestos de la fórmula I + quinclorac, compuestos de la fórmula I + quinmerac, compuestos de la fórmula I + quinoclamina, compuestos de la fórmula I + quizalofop, compuestos de la fórmula I + quizalofop-P, compuestos de la fórmula I + rimsulfuron, compuestos de la fórmula I + setoxidim, compuestos de la fórmula I + siduron, compuestos de la fórmula I + simazina, compuestos de la fórmula I + simetrin, compuestos de la fórmula I + SMA, compuestos de la fórmula I + arsenito sódico, compuestos de la fórmula I + azida sódica, compuestos de la fórmula I + clorato sódico, compuestos de la fórmula I + sulcotriona, compuestos de la fórmula I + sulfentrazona, compuestos de la fórmula I + sulfometuron, compuestos de la fórmula I + sulfometuron de metilo, compuestos de la fórmula I + sulfosulfuron, compuestos de la fórmula I + ácido sulfúrico, compuestos de la fórmula I + aceites de alquitrán, compuestos de la fórmula I + 2,3,6-TBA, compuestos de la fórmula I + TCA, compuestos de la fórmula I + TCA de sodio, compuestos de la fórmula I + tebutiuron, compuestos de la fórmula I + tepraloxidima, compuestos de la fórmula I + terbacil, compuestos de la fórmula I + terbutilazina, compuestos de la fórmula I + terbutilazina, compuestos de la fórmula I + terbutrin, compuestos de la fórmula I + teniclor, compuestos de la fórmula I + tiazopir, compuestos de la fórmula I + tifensulfuron, compuestos de la fórmula I + tifensulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + tiobencarb, compuestos de la fórmula I + tiocarbamil, compuestos de la fórmula I + topamezona, compuestos de la fórmula I + tralcoxidim, compuestos de la fórmula I + tri-alato, compuestos de la fórmula I + triasulfuron, compuestos de la fórmula I + triaziflam, compuestos de la fórmula I + tribenuron, compuestos de la fórmula I + tribenuron de metilo, compuestos de la fórmula I + tricamba, compuestos de la fórmula I + triclopir, compuestos de la fórmula I + trietazina, compuestos de la fórmula I + trifloxisulfuron, compuestos de la fórmula I + trifloxisulfuron de sodio, compuestos de la fórmula I + trifluralina, compuestos de la fórmula I + triflusulfuron, compuestos de la fórmula I + triflusulfuron de metilo, compuestos de la fórmula I + trihidroxitriazina, compuestos de la fórmula I + tritosulfuron, compuestos de la fórmula I + éster etílico del ácido [3-[2-cloro-4-flúor-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenoxi]-2-piridiloxi]acético.

Los componentes de las mezclas de los compuestos de la fórmula I pueden estar también en forma de ésteres o sales, como se ha mencionado, por ejemplo, en The Pesticide Manual, 12ª edición (BCPC), 2000.

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

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

Las mezclas preferidas de un compuesto de la fórmula I con uno o más herbicidas adicionales incluyen:

Mezclas de un compuesto de fórmula I con una triazina (por ejemplo un compuesto de fórmula I + ametrina, compuesto de fórmula I + atrazina, compuesto de fórmula I + cianazina, compuesto de fórmula I + dimetametrina, compuesto de fórmula I + metribuzina, compuesto de fórmula I + prometon, compuesto de fórmula I + prometrina, compuesto de fórmula I + propazina, compuesto de fórmula I + simazina, compuesto de fórmula I + simetrina, compuesto de fórmula I + terbuturon, compuesto de fórmula I + terbutilazina, compuesto de fórmula I + terbutrina, compuesto de fórmula I + trietazina). Son particularmente preferidas las mezclas de un compuesto de la fórmula I con atrazina, metribuzina, prometrina o con terbutilazina (por ejemplo un compuesto de fórmula I + atrazina, compuesto de fórmula I + metribuzina, compuesto de fórmula I + prometrina, y compuesto de fórmula I + terbutilazina).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol (por ejemplo compuesto de fórmula I + isoxaflutol).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y una triazina.

ES 2 338 135 T3

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y glifosato (por ejemplo compuesto de fórmula I + isoxaflutol + glifosato).

5 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y glufosinato (por ejemplo compuesto de fórmula I + isoxaflutol + glufosinato).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona (por ejemplo compuesto de fórmula I + mesotriona).

10 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y una triazina.

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y glifosato (por ejemplo compuesto de fórmula I + mesotriona + glifosato).

15 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y glufosinato (por ejemplo compuesto de fórmula I + mesotriona + glufosinato).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona (por ejemplo compuesto de fórmula I + sulcotriona).

20 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y una triazina.

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y glifosato (por ejemplo compuesto de fórmula I + sulcotriona + glifosato).

25 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y glufosinato (por ejemplo compuesto de fórmula I + sulcotriona + glufosinato).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con una triazolinona (por ejemplo compuesto de fórmula I + amicarbazona).

30 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de ALS (por ejemplo compuesto de fórmula I + clorsulfuron, compuesto de fórmula I + cinosulfuron, compuesto de fórmula I + cloransulam, compuesto de fórmula I + etametsulfuron, compuesto de fórmula I + flazasulfuron, compuesto de fórmula I + foramsulfuron, compuesto de fórmula I + flumetsulam, compuesto de fórmula I + imazametabenz, compuesto de fórmula I + imazamox, compuesto de fórmula I + imazapic, compuesto de fórmula I + imazapir, compuesto de fórmula I + imazetapir, compuesto de fórmula I + yodosulfuron, compuesto de fórmula I + metsulfuron, compuesto de fórmula I + nicosulfuron, compuesto de fórmula I + oxasulfuron, compuesto de fórmula I + primisulfuron, compuesto de fórmula I + prosulfuron, compuesto de fórmula I + piritiobac, compuesto de fórmula I + rimsulfuron, compuesto de fórmula I + sulfosulfuron, compuesto de fórmula I + tifensulfuron, compuesto de fórmula I + triasulfuron, compuesto de fórmula I + tribenuron, compuesto de fórmula I + trifloxisulfuron, compuesto de fórmula I + ácido 4-[(4,5-dihidro-3-metoxi-4-metil-5-oxo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilcarbonilsulfamoil]-5-metiltiofeno-3-carboxílico (BAY636)). Son particularmente preferidas las mezclas de un compuesto de fórmula I con flazasulfuron, foramsulfuron, flumetsulam, imazapir, imazetapir, yodosulfuron, nicosulfuron, rimsulfuron, trifloxisulfuron o con el ácido 4-[(4,5-dihidro-3-metoxi-4-metil-5-oxo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilcarbonilsulfamoil]-5-metiltiofeno-3-carboxílico (BAY636) (o sea compuesto de fórmula I + flazasulfuron, compuesto de fórmula I + foramsulfuron, compuesto de fórmula I + flumetsulam, compuesto de fórmula I + imazapir, compuesto de fórmula I + imazetapir, compuesto de fórmula I + yodosulfuron, compuesto de fórmula I + nicosulfuron, compuesto de fórmula I + rimsulfuron, compuesto de fórmula I + trifloxisulfuron, y compuesto de fórmula I + el ácido 4-[(4,5-dihidro-3-metoxi-4-metil-5-oxo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilcarbonilsulfamoil]-5-metiltiofeno-3-carboxílico (BAY636)).

50 Mezclas de un compuesto de fórmula I con un inhibidor de PPO (o sea compuesto de fórmula I + fomesafen, compuesto de fórmula I + flumioxazina, compuesto de fórmula I + sulfentrazona, compuesto de fórmula I + el éster etílico del ácido [3-[2-cloro-4-flúor-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenoxi]-2-piridiloxi]acético). Son particularmente preferidas las mezclas de un compuesto de fórmula I con flumioxazina, sulfentrazona o el éster etílico del ácido [3-[2-cloro-4-flúor-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenoxi]-2-piridiloxi]acético (o sea un compuesto de fórmula I + flumioxazina, compuesto de fórmula I + sulfentrazona, y compuesto de fórmula I + éster etílico del ácido [3-[2-cloro-4-flúor-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenoxi]-2-piridiloxi]acético).

60 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con glisofato (por ejemplo compuesto de fórmula I + glisofato).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con glufosinato (por ejemplo compuesto de fórmula I + glufosinato).

Las mezclas de un compuest

65 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con pendimetalina o trifluralina (por ejemplo compuesto de fórmula I + pendimetalina, compuesto de fórmula I + trifluralina). Son particularmente preferidas las mezclas de un compuesto de fórmula I con pendimetalina (por ejemplo compuesto de fórmula I + pendimetalina).

ES 2 338 135 T3

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con metamitron (por ejemplo compuesto de fórmula I + metamitron).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con clomazona (por ejemplo compuesto de fórmula I + clomazona).

5 Las mezclas de un compuesto de fórmula I con metazaclor (por ejemplo compuesto de fórmula I + metazaclor).

Las mezclas de un compuesto de fórmula I con clodinazop o pinoxaden (por ejemplo compuesto de fórmula I + clodinafop, y compuesto de fórmula I + pinoxaden).

10 Los compuestos de la fórmula I según la invención pueden también usarse en combinación con agentes protectores (safeners). De igual manera, mezclas de un compuesto de fórmula I según la invención con uno o más herbicidas adicionales pueden también usarse en combinación con uno o más agentes protectores. Los agentes protectores pueden ser cloquintocet-mexil (CAS RN 99607-70-2) o una sal de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, amonio, amonio cuaternario, sulfonio o fosfonio del mismo tal como las que se describen en el documento de patente internacional WO 02/34048, fenclorazol-etil (CAS RN 103112-35-2) y el ácido correspondiente (CAS RN 103112-36-3), mefenpir-dietil (CAS RN 135590-91-9) y el diácido correspondiente (CAS RN 135591-00-3), isoxadifen-etil (CAS RN 163520-33-0) y el ácido correspondiente (CAS RN 209866-92-2), furilazol (CAS RN 121776-33-8) y el isómero R correspondiente (CAS RN 121776-57-6), benoxacor (CAS RN 98730-04-2), diclormid (CAS RN 37764-25-3), MON4660 (CAS RN 71526-07-3), oxobetrinil (CAS RN 74782-23-3), ciometrinil (CAS RN 78370-21-5) y el isómero (Z) correspondiente (CAS RN 63278-33-1), fenclorim (CAS RN 3740-92-9), N-ciclopropil-4-(2-metoxi-benzoilsulfamoil)-benzamida (CAS RN 221667-31-8), N-isopropil-4-(2-metoxi-benzoilsulfamoil)-benzamida (CAS RN 221668-34-4), anhídrido naftálico (CAS RN 81-84-5) y flurazol (CAS RN 72850-64-7).

25 Preferiblemente la proporción de mezcla de un compuesto de fórmula I al agente protector es de 100:1 a 1:10, especialmente de 20:1 a 1:1.

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

30 Las mezclas preferidas de un compuesto de fórmula I con herbicidas adicionales y agentes protectores incluyen:

Mezclas de un compuesto de fórmula I con una triazina y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con glisofato y un agente protector.

35 Mezclas de un compuesto de fórmula I con glufosinato y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y un agente protector.

40 Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y una triazina y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y glisofato y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con isoxaflutol y glufosinato y un agente protector.

45 Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y un agente protector.

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

50 Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y glisofato y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con mesotriona y glufosinato y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y un agente protector.

55 Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y una triazina y un agente protector.

Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y glisofato y un agente protector.

60 Mezclas de un compuesto de fórmula I con sulcotriona y glufosinato y un agente protector.

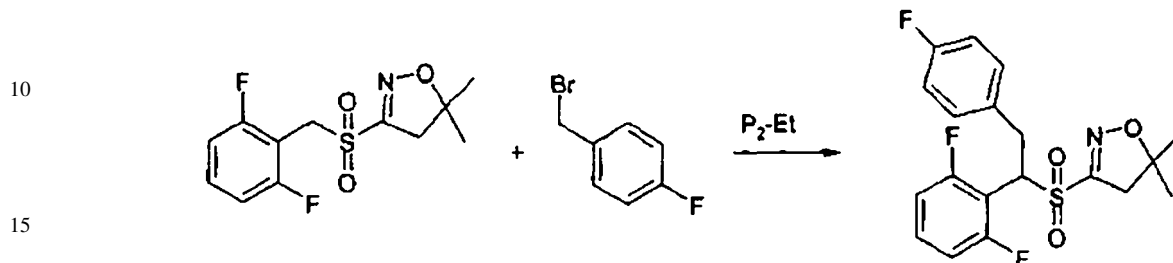
Los ejemplos siguientes ilustran más ampliamente, pero no limitan, la invención.

65

Ejemplos de preparación

Ejemplo P1

5 Preparación de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-etanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



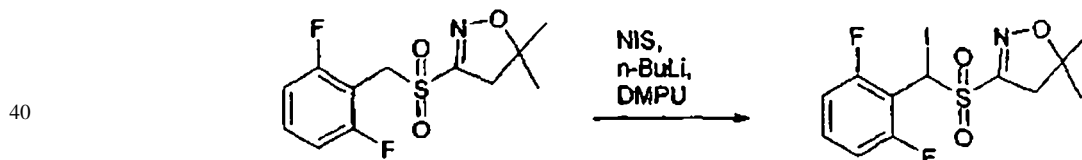
20 Se añadió base de fosfaceno 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosface-
no) (P₂-Et) (0,61 ml, 1,6 mmoles) gota a gota a una solución de 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonyl)-5,5-dimetil-4,5-
dihidroisoxazol (0,3 g, 1,04 mmoles) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos se añadió gota a
gota bromuro de 4-fluorobencilo (0,16 ml, 1,3 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. La
reacción se apagó añadiendo ácido clorhídrico acuoso (2M). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se separaron
25 las dos capas. La capa orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó con sulfato magnésico y se concentró. El
producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto
(Compuesto N° 1.05 de la Tabla 27) como un sólido blanco (405 mg, 98% rendimiento).

Se usó el mismo método con 1-bromo-prop-2-in-3-il y el éter metílico de 2-bromoetilo, como materiales de partida
para dar el Compuesto N° 1.02 de la Tabla 27 y el Compuesto N° 1.03 de la Tabla 27, respectivamente.

30

Ejemplo P2

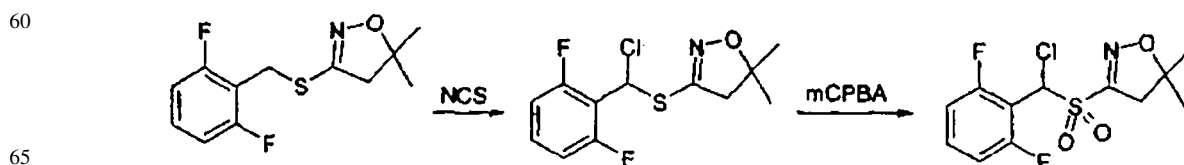
35 Preparación of 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-yodo-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



45 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona (DMPU) (0,10 ml, 0,83 mmoles) y 3-(2,6-difluoro-fenilmetano-
sulfonyl)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol (0,20 g, 0,69 mmoles) se disolvieron en atmósfera de nitrógeno en THF (7
ml) y se enfriaron a -78°C. Se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexano) (0,33 ml, 0,83 mmoles). Después de
30 minutos a -78°C, se añadió N-yodosuccinimida (NIS) (187 mg, 0,83 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora y
se dejó que se calentara lentamente a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo una solución acuosa de
cloruro amónico. Se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato
50 magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de
etilo/hexano) y se recristalizó con alcohol isopropílico para dar el producto (Compuesto N° 1.25 de la Tabla 27) como
un sólido blanco (110 mg, 38% rendimiento).

55 Ejemplo P3

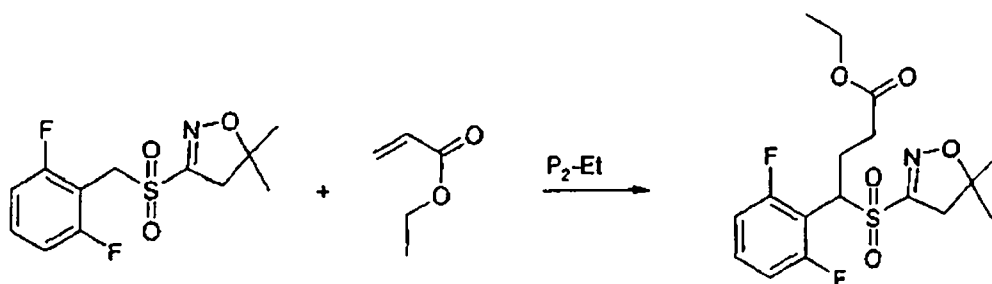
Preparación de 3-[cloro-(2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió N-Clorosuccinimida (NCS) (0,39 g, 2,93 mmoles) a una solución de 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (0,5 g, 1,95 mmoles) en diclorometano (25 ml) a 45°C y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 45°C. La solución se enfrió a 0°C y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (50-60% de contenido en peso) (1,68 g, 4,90 mmoles) en porciones. Después de agitar durante 30 minutos a 0° y durante 12 horas a temperatura ambiente, se apagó la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de metabisulfito sódico. La capa orgánica se lavó varias veces con solución acuosa de hidróxido sódico (2M), se secó con sulfato magnésico y se concentró. La purificación cromatográfica en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) dio el producto (Compuesto N°. 1.07 de la Tabla 27) (158 mg) y una mezcla 1:2 de 3-[cloro-(2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol y 3-[cloro-(2,6-difluoro-fenil)-metanosulfinil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (364 mg). La mezcla se oxidó de nuevo con mCPBA (1,0 g, 0,28 mmoles) como se describió anteriormente. La elaboración en medio acuoso y la purificación cromatográfica en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) proporcionó más producto (Compuesto N°. 1.07 de la Tabla 27) como un sólido blanco (210 mg, o sea en total 368 mg, 58% de rendimiento).

Ejemplo P4

Preparación del éster etílico del ácido 4-(2,6-difluoro-fenil)-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonyl)-butírico

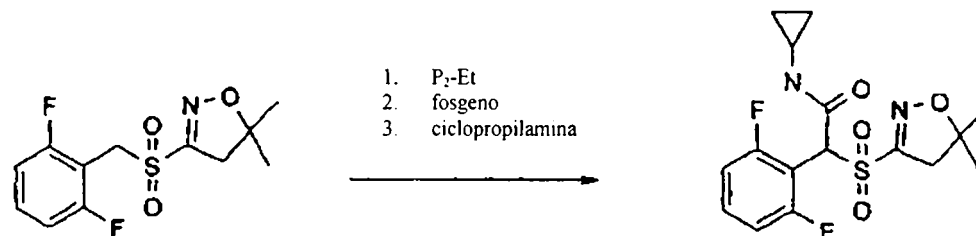


Se añadió una gota de base de fosfaceno 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-Et) (cantidad catalítica, 0,1 mmoles) a 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (300 mg, 1,04 mmoles) en THF (8 ml) a -78°C. Después de 10 minutos se añadió acrilato de etilo (130 mg, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 3,5 horas a -78°C y se apagó añadiendo ácido clorhídrico acuoso (2M). Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo varias veces y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.08 de la Tabla 27) como un aceite incoloro (375 mg, 93% rendimiento).

Se usó el mismo método con etil vinil cetona, dietil vinil fosfonato, N,N-dimetilacrilamida y metil vinil sulfona como materiales de partida para dar el Compuesto N°. 1.09 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.10 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.11 de la Tabla 27 y Compuesto N°. 1.12 de la Tabla 27, respectivamente.

Ejemplo P5

Preparación de N-ciclopropil-2-(2,6-difluoro-fenil)-2-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonyl)-acetamida



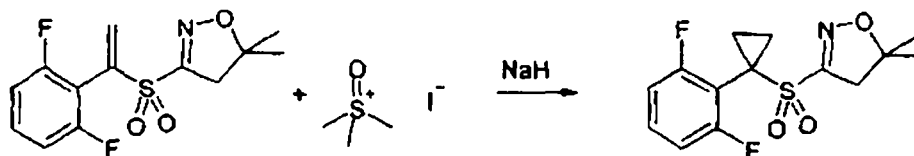
Se añadió base de fosfaceno 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosface-no) (P₂-Et) (0,68 ml, 1,37 mmoles) a 0°C a una solución de 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (180 mg, 0,62 mmoles) en THF (5 ml). Se añadieron fosgeno (20% en peso en tolueno) (0,33 ml, 0,62 mmol) y ciclopropilamina (0,043 ml, 0,69 mmoles). Se dejó calentar la solución lentamente a temperatura ambiente y después de la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente se apagó añadiendo ácido clorhídrico acuoso (2M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.35 de la Tabla 27) como un sólido blanco (460 mg, 20% rendimiento).

ES 2 338 135 T3

Se usó el mismo método con dietilamina y 2,2-difluoroetilamina como reactivos para dar el Compuesto N° 1.36 de la Tabla 27 y el Compuesto N° 1.56 de la Tabla 27, respectivamente.

Ejemplo P6

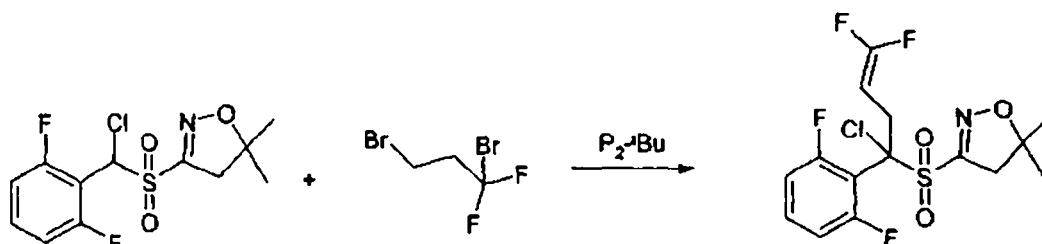
Preparación de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-ciclopropanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (0,28 g, 1,25 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (60% en peso en aceite de parafina) (0,052 g, 1,3 mmoles) en DMSO (4 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-etenosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (preparada según el Ejemplo P12) (80% de pureza) (0,3 g, 0,8 mmoles) en DMSO (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo una solución saturada acuosa de cloruro amónico y la mezcla se extrajo varias veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. La purificación cromatográfica en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ hexano) dio el producto (Compuesto N°. 1.01 en la Tabla 27) (70 mg, 28% de rendimiento).

Ejemplo P7

Preparación de 3-[1-cloro-1-(2,6-difluoro-fenil)-4,4-difluoro-but-3-eno-1-sulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

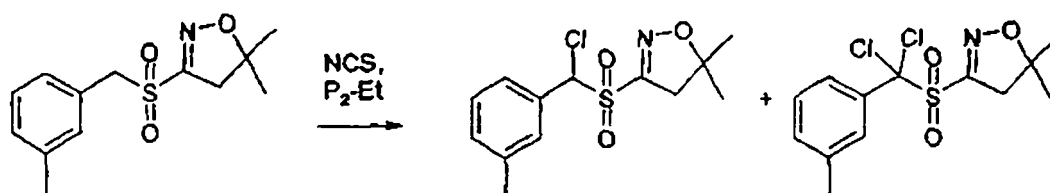


Se añadió gota a gota base de fosfaceno 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-^tBu) (2M en THF) (0,34 ml, 0,68 mmoles) a una solución de 3-[cloro-(2,6-difluoro-fenil)metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (preparada según el Ejemplo P3) (0,1 g, 0,31 mmoles) en THF (5 ml). La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 1,3-dibromo-1,1-difluoropropano (0,09 ml, 0,37 mmoles) y se agitó la mezcla durante 2 horas. La reacción se apagó añadiendo ácido clorhídrico acuoso (2M). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó varias veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.17 de la Tabla 27) como un sólido blanco (58 mg, 47% rendimiento).

Se usó el mismo método con 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonyl)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol como material de partida para dar el Compuesto N°. 1.04 de la Tabla 27.

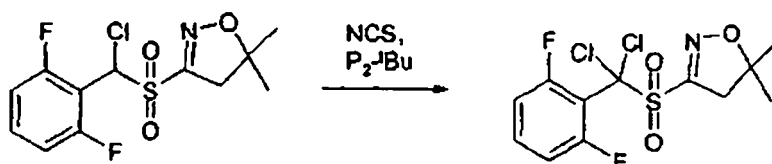
Ejemplo P8

Preparación de 3-[cloro-*m*-tolil-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol y 3-[dicloro-*m*-tolil-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol



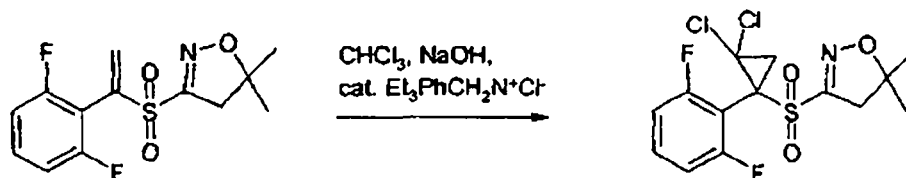
Se añadió base de fosfaceno 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosface-
no) (P₂-Et) (0,34 ml, 0,68 mmoles) gota a gota a una solución de 3-(3-metil-fenilmetanosulfonyl)-5,5-dimetil-4,5-
dihidro-isoxazol (0,2 g, 0,79 mmoles) en THF (4 ml) a 0°C. La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura
ambiente. Se añadió N-clorosuccinimida (NCS) (0,13 g, 0,95 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas a tempera-
tura ambiente. La reacción se apagó añadiendo ácido clorhídrico acuoso (2M). La mezcla se diluyó con acetato de etilo
y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó con sulfato magnésico y se
concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) que dio
el producto monoclorado (Compuesto N°. 1.30 de la Tabla 27) como un sólido blanco (76 mg, 32% de rendimiento) y
el producto diclorado (Compuesto N°. 1.31 de la Tabla 27) como un sólido blanco (53 mg, 20% de rendimiento).

Ejemplo P9

Preparación de 3-[dicloro-(2,6-difluoro-fenil)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

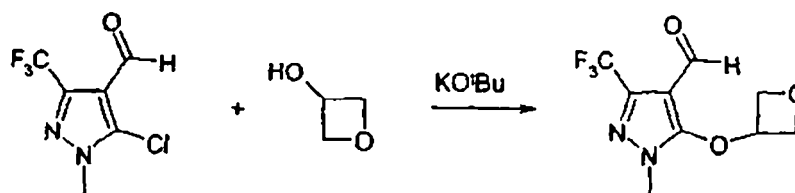
Se añadió gota a gota base de fosfaceno 1-*terc*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-
catenadi(fosfaceno) (P₂-*t*Bu) (2M en THF) (0,38 ml, 0,77 mmoles) gota a gota a 0°C a una solución de 3-[cloro-(2,6-
difluoro-fenil)metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (preparada según el Ejemplo P3) (0,2 g, 0,64 mmoles)
en THF (5 ml). La solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió N-clorosuccinimida (NCS)
(0,10 g, 0,77 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo
ácido clorhídrico acuoso (2M). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos capas. La capa orgánica
se lavó varias veces con salmuera, se secó con sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se recrystalizó con
etanol para dar el producto (Compuesto N°. 1.26 de la Tabla 27) como un sólido blanco (110 mg, 48% de rendimiento).

Ejemplo P10

Preparación de 3-[2,2-dicloro-1-(2,6-difluoro-fenil)-ciclopropano-sulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

Se disolvieron en cloroformo (1 ml) 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-etenosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (pre-
parado según el Ejemplo P12) (pureza 80%) (0,2 g, 0,53 mmoles) y una cantidad catalítica del cloruro de trietilben-
cilamonio. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (0,64 g, 16 mmoles) en agua (1 ml). Después de
agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con agua y se extrajo varias veces con cloroformo.
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El
producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto
(Compuesto N°. 1.45 de la Tabla 27) como una goma ligeramente marronácea que se solidificó lentamente (74 mg,
36% rendimiento).

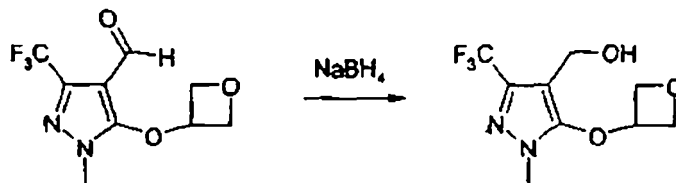
Ejemplo 11

Preparación de 1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehido

Se añadió oxetano-3-ol (6,12 g, 82,7 mmoles) gota a gota al *tert*-butoxido de potasio (1 M en THF) (69,6 ml, 69,6 mmoles) a temperatura ambiente. Se disolvió 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldeido (9,86 g, 46,4 mmoles) en THF (40 ml) y se añadió lentamente a la solución. Después de 25 minutos se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron para dar el producto como un aceite marrón (11,6 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo I2

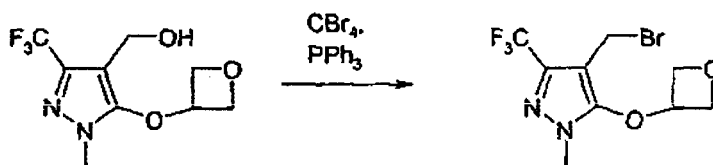
Preparación de [1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol



Se disolvió 1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldeido (11,6 g, 46,4 mmoles) en metanol (100 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,87 g, 23,0 mmoles) en porciones a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 2 horas se concentró la mezcla y se disolvió el aceite en diclorometano (100 ml). La solución se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato magnésico y se concentró para dar el producto como un sólido amarillo (8,14 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo I3

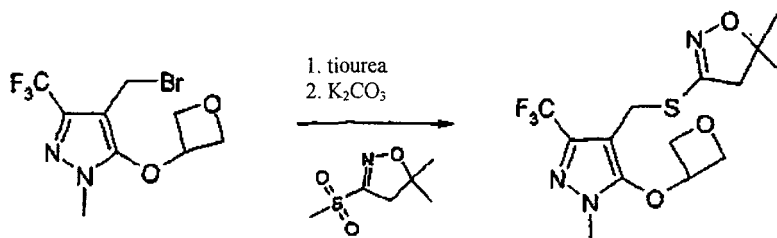
Preparación de 4-bromometil-1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol



Se disolvió [1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanol (8,14 g, 32,3 mmoles) en diclorometano (100 ml) y se añadieron trifenilfosfina (8,96 g, 34,2 mmoles) y tetrabromuro de carbono (10,31 g, 31,05 mmoles). Se agitó la solución durante 2 horas y se concentró para dar un aceite naranja. La purificación cromatográfica en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) produjo el producto como un aceite naranja (10,1 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo I4

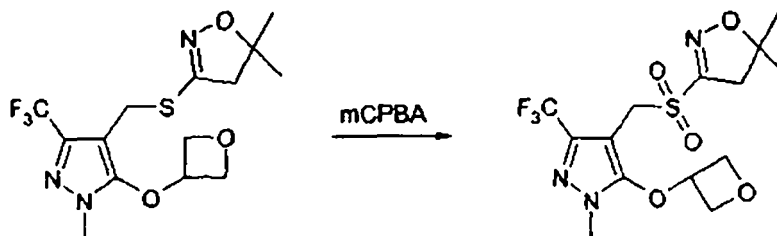
Preparación de 5,5-dimetil-3-[1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]metilsulfanil]-4,5-dihidroisoxazol



Se agitaron en etanol (100 ml) 4-bromometil-1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (10,1 g, 32,2 mmoles) y tiourea (2,7 g, 35,5 mmoles) a temperatura ambiente hasta que se disolvieron los sólidos. Se añadieron 3-metanosulfonyl-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (6,28 g, 35,5 mmoles) y carbonato potásico (4,91 g, 35,5 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (4 g, 34% de rendimiento en dos etapas).

Ejemplo I5

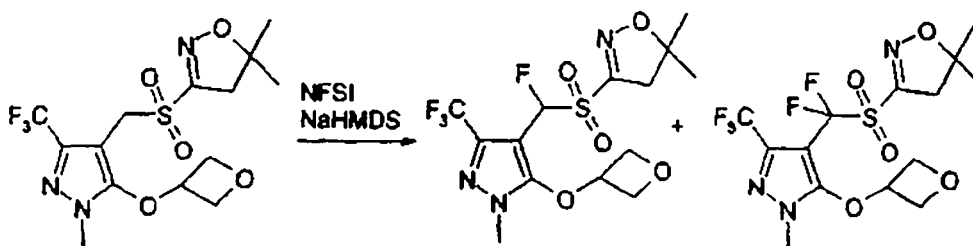
Preparación de 5,5-dimetil-3-[1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetanosulfonil]-4,5-dihidroisoxazol



Se disolvió 5,5-dimetil-3-[1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetilsulfanil]-4,5-dihidroisoxazol (2,71 g, 7,4 mmoles) en diclorometano (100 ml) y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA) (60% en peso) (5,33 g, 18,5 mmoles). Se almacenó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas y se apagó añadiendo una solución acuosa de metabisulfito sódico al 40% (20 ml). La mezcla se diluyó con solución acuosa de hidróxido sódico (2M), las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de hidróxido sódico (1M) y salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron para dar un aceite verde. La purificación cromatográfica en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) dio el producto como un sólido blanco (2 g, 67% de rendimiento).

Ejemplo P11

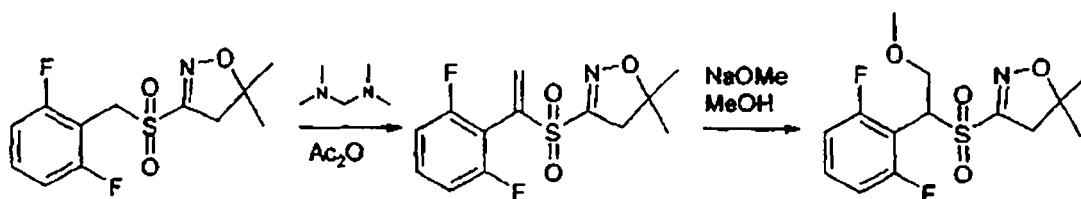
Preparación de 3-{flúor-[1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanosulfonil}-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol y 3-{diflúor-[1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-metanosulfonil}-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se agitó 5,5-dimetil-3-[1-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetanosulfonil]-4,5-dihidroisoxazol (390 mg, 1 mmol) en THF seco (8 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota hexametildisilazida sódica (NaHMDS) (1 M en THF) (0,9 ml, 0,9 mmoles) a -78°C. Después de 15 minutos se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (310 mg, 1 mmol). Después de 15 minutos más se añadió más hexametildisilazida sódica (NaHMDS) (1 M en THF) (0,9 ml, 0,9 mmoles) gota a gota a -78°C, seguido de más N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (310 mg, 1 mmol). Después de agitar a -78°C durante 1 hora se apagó la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (0,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (2 ml) y diclorometano (2 ml), las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto monofluorado (Compuesto N° 2.27 de la Tabla 28) como un sólido blanco (203 mg, 50% de rendimiento) y el producto difluorado (Compuesto N° 2.28 de la Tabla 28) como un aceite incoloro (28 mg, 7% de rendimiento).

Ejemplo P12

Preparación de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-2-metoxi-etanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

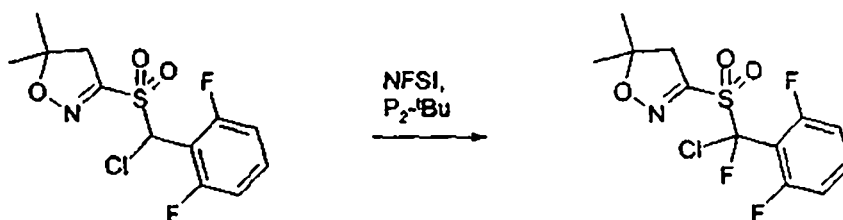


Se disolvieron 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol (1,0 g, 3,46 mmoles) y N,N,N',N'-tetrametildiaminometano (1 ml, 7,34 mmoles) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente y se añadió anhídrido acético (0,7 ml, 3,8 mmoles) a 60°C. Después de agitar durante 3 horas a 80°C se añadió anhídrido acético (0,7 ml, 3,8 mmoles) en DMF (2 ml) por medio de una bomba de jeringuilla durante 2,5 horas. Después de agitar durante 3 horas a 60°C se dejó que la mezcla se enfriara y se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (3x 10 ml), se secó con sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto (1,02 g, 88% de rendimiento) se usó sin purificación adicional. Se disolvió 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-etenosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol (100 mg, 0,3 mmoles) en metanol (4 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió metóxido sódico (0.5 M en metanol) (0,7 ml, 0,35 mmoles). Después de 1 hora se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía (eluyente: acetato de etilo/ hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.51 en la Tabla 27) (48 mg, 48% de rendimiento).

Se usó el mismo método con pirazol, imidazol, indazol, 4,5-dihidro-pirazol y 1,2,4-triazol en condiciones neutras (o sea reemplazando el metóxido sódico como material de partida) para dar el Compuesto N°. 1.86 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.87 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.88 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.89 de la Tabla 27 y Compuesto N°. 1.90 de la Tabla 27, respectivamente.

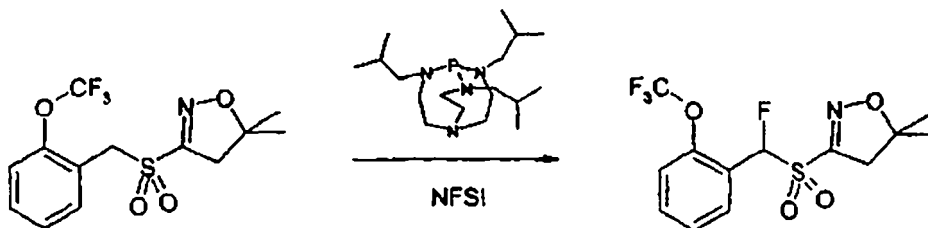
Ejemplo P13

Preparación de 3-[cloro-(2,6-difluoro-fenil)-fluoro-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



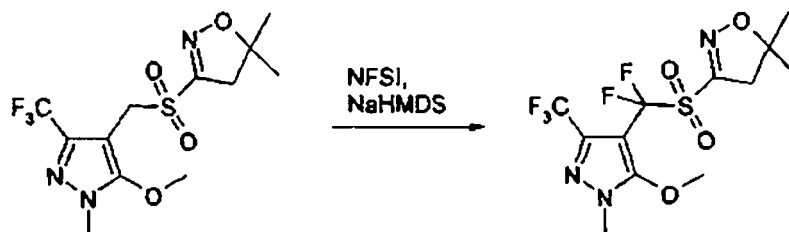
Se añadió gota a gota base de fosfaceno 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-^tBu) (2M en THF) (0,38 ml, 0,77 mmoles) gota a gota a una solución de 3-[cloro-(2,6-difluoro-fenil)metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol preparada según el Ejemplo P3 (0,2 g, 0,64 mmoles) en THF (2 ml), y la solución se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (0,15 g, 0,77 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se apagó añadiendo ácido clorhídrico acuoso (2M). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó con sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.21 de la Tabla 27) como un sólido blanco (44 mg, 98% rendimiento).

Ejemplo P14

Preparación de 3-[flúor-(2-trifluorometoxi-fenil)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

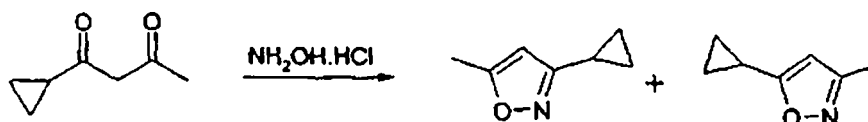
Se disolvió 5,5-dimetil-3-(2-trifluorometoxi-fenilmetanosulfonyl)-4,5-dihidro-isoxazol (0,2 g, 0,59 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo [3.3.3]undecano (base de Verkade) (0,44 ml, 1,24 mmoles). Después de 5 minutos se añadió N-fluorobenceno-sulfonimida (NFSI) (393 mg, 1,24 mmoles) en una porción. Después de 10 minutos se apagó la reacción añadiendo agua (10 ml). La mezcla se aciduló con la adición de ácido clorhídrico acuoso (2M) y se extrajo varias veces con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.68 de la Tabla 27) como un aceite incoloro (145 mg, 69% de rendimiento).

Ejemplo P15

Preparación de 3-[difluoro-(5-metoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

Se disolvió 3-(5-metoxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetanosulfonyl)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (0,209 mg, 0,59 mmoles) en THF seco (4 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota hexametildisilazida sódica (1 M en THF) (1,07 ml, 1,07 mmoles) a -78°C. Después de 10 minutos se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (0,185 mg, 0,59 mmoles). Después de 15 minutos se añadió más hexametildisilazida sódica (1 M en THF) (1,07 ml, 1,07 mmoles), seguido de más N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (0,185 mg, 0,59 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 1 hora se apagó la reacción añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (0,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron agua (2 ml) y diclorometano (2 ml), las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) y HPLC de fase inversa (eluyente: agua/acetonitrilo) para dar el producto (Compuesto N°. 2,23 de la Tabla 28) como un aceite incoloro (55 mg, 24% de rendimiento).

Ejemplo I6

Preparación de 3-ciclopropil-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-3-metil-isoxazol

ES 2 338 135 T3

Se mezclaron 1-ciclopropil-butano-1,3-diona (preparada según los documentos de patente alemana DE 4404059, documento de patente europea EP 569760) (3,5 g, 25,4 mmoles), hidrocloreto de hidroxilamina (2,12 g, 30,5 mmoles) y etanol (1 ml) y se calentó la mezcla en un recipiente cerrado en el microondas a 130°C dos veces durante 3 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El aceite marrón se filtró a través de un tapón de gel de sílice. La gel de sílice se lavó con éter dietílico y se concentró el filtrado. La mezcla de productos brutos (5,6 g), se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I7

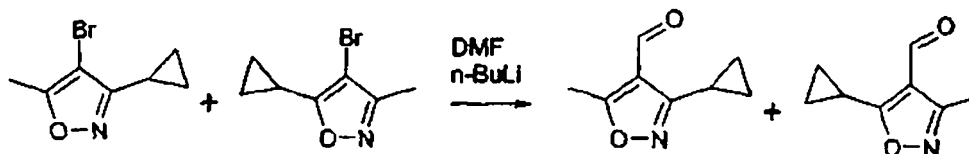
Preparación de 4-bromo-3-ciclopropil-5-metil-isoxazol y 4-bromo-5-ciclopropil-3-metil-isoxazol



Se disolvió una mezcla de 3-ciclopropil-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-3-metil-isoxazol (5,6 g) en DMF (20 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (8,66 g, 48,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar la mezcla de productos como un aceite naranja (3,0 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I8

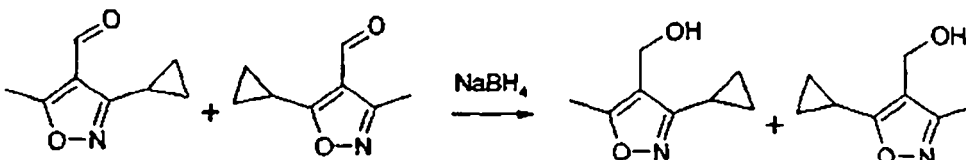
Preparación de 3-ciclopropil-4-formil-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-formil-3-metil-isoxazol



Se disolvió una mezcla de 4-bromo-3-ciclopropil-5-metil-isoxazol y 4-bromo-5-ciclopropil-3-metil-isoxazol (3,0 g) en éter dietílico (70 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M en hexano) (12,5 ml, 20 mmoles) a -78°C, seguido de la adición de DMF (1,39 ml, 18 mmoles) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, y se dejó que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se apagó añadiendo agua (20 ml), se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar la mezcla de productos como un aceite naranja (2,4 g) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I9

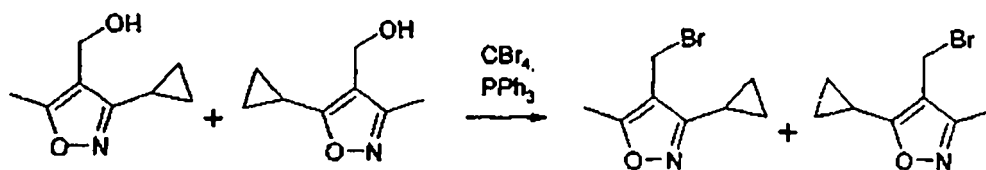
Preparación de 3-ciclopropil-4-hidroximetil-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-hidroxietil-3-metil-isoxazol



Se disolvió una mezcla de 3-ciclopropil-4-formil-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-formil-3-metil-isoxazol (2,4 g) en metanol (20 ml) y se añadió borohidruro sódico (312 mg, 8,2 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó añadiendo agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron para dar la mezcla de los productos como un aceite incoloro (1,95 g, 51% de rendimiento en 4 etapas).

Ejemplo I10

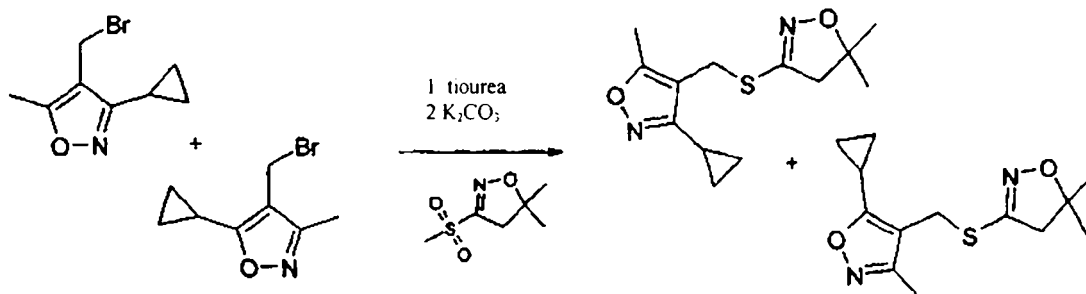
Preparación de 4-bromometil-3-ciclopropil-5-metil-isoxazol y 4-bromometil-5-ciclopropil-3-metil-isoxazol



Se disolvió una mezcla de 3-ciclopropil-4-hidroximetil-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-hidroximetil-3-metil-isoxazol (1,95 g, 12,7 mmoles) en diclorometano (20 ml) y se añadieron trifenilfosfina (4,47 g, 17 mmoles) y tetrabromuro de carbono (4,89 g, 15 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar la mezcla de productos (706 mg, 26% de rendimiento).

Ejemplo I11

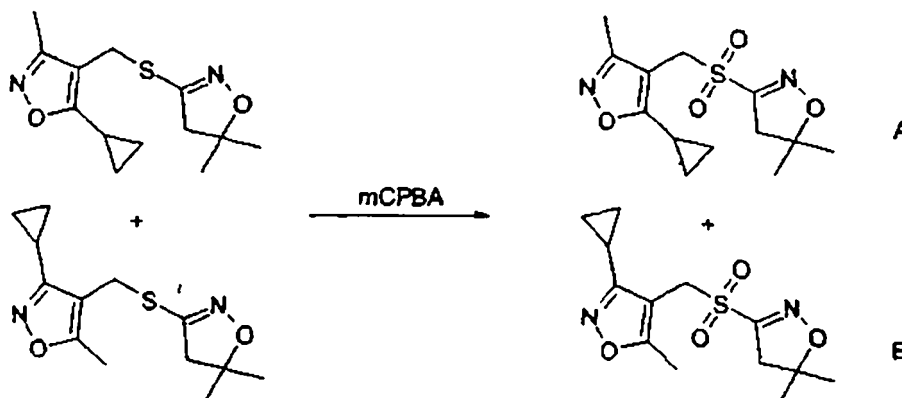
Preparación de 3-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il-sulfanilmetil)-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-metil-isoxazol



Se disolvió una mezcla de 4-bromometil-3-ciclopropil-5-metil-isoxazol y 4-bromometil-5-ciclopropil-3-metil-isoxazol (706 mg, 3,3 mmoles) en etanol (20 ml) y se añadió tiourea (275 mg, 3,6 mmoles) en porciones. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se añadieron 3-metilsulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (586 mg, 3,3 mmoles) y carbonato potásico (454 mg, 3,3 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró, el producto bruto se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar la mezcla de productos (930 mg, 100% de rendimiento).

Ejemplo I12

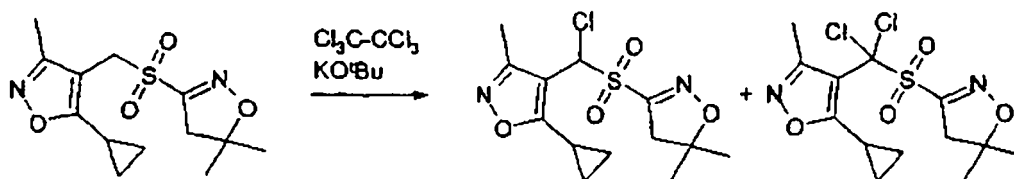
Preparación de 3-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfonilmetil)-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-ilsulfonilmetil)-3-metil-isoxazol



Una mezcla de 3-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanil-metil)-5-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-metil-isoxazol (930 mg, 3,5 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (60% en peso) (2,21 g, 7,7 mmoles) fue añadido en porciones. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 horas antes de apagarla por adición de solución acuosa de metabisulfito sódico (10 ml) al 10%. La suspensión se diluyó con solución de hidróxido sódico acuoso (1M) y se extrajo con diclorometano (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de hidróxido sódico acuoso (1M), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Los productos brutos se purificaron y separaron por HPLC preparativa en gel de sílice (eluyente: hexano/diclorometano) para dar el producto A como un sólido blanco (536 mg, 51% de rendimiento) y producto B como un sólido blanco (198 mg, 19% de rendimiento).

Ejemplo P16

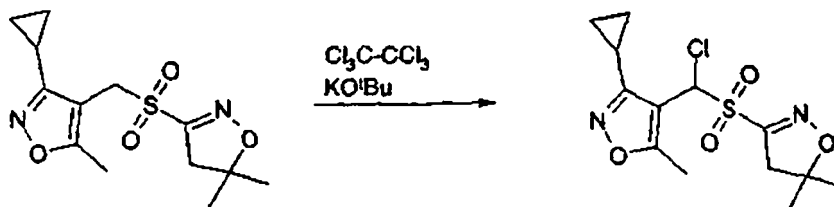
Preparación de 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfonil)-metil]-5-ciclopropil-3-metil-isoxazol y 5-ciclopropil-4-[dicloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)metil]-3-metil-isoxazol



Se disolvió 5-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfonilmetil)-3-metil-isoxazol (420 mg, 1,4 mmoles) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78°C y se añadió *tert*-butoxido de potasio (2,2 ml, 2,2 mmoles), seguido de hexafluoroetano (491 mg, 2,2 mmoles). Se permitió a la solución alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. Los productos brutos se purificaron y separaron por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto monoclorado (Compuesto N°. 3.05 de la Tabla 29) como un sólido blanco (273 mg, 58% de rendimiento) y el producto diclorado (Compuesto N°. 3.06 de la Tabla 29) como un sólido blanco (185 mg, 36% de rendimiento).

Ejemplo P17

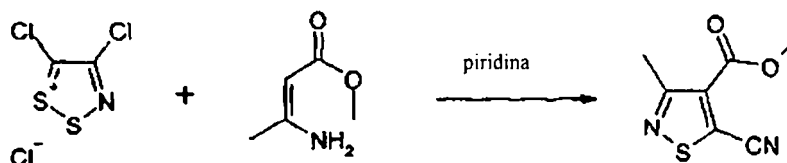
Preparación de 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-metil]-3-ciclopropil-5-metil-isoxazol



Se disolvieron 3-ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfonilmetil)-5-metil-isoxazol (108 mg, 0,36 mmoles) en THF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78°C y se añadió *tert*-butoxido de potasio (0,4 ml, 0,4 mmoles), seguido de hexafluoroetano (90 mg, 0,4 mmoles). Se permitió a la solución alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 3.07 de la Tabla 29) como un sólido blanco (53 mg, 44% de rendimiento).

Ejemplo I13

Preparación de 5-ciano-4-metoxicarbonil-3-metil-isotiazol

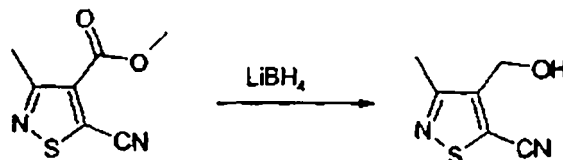


ES 2 338 135 T3

Se disolvió cloruro de 4,5-dicloro-[1,2,3]-ditiazol-1-ilo (preparado según Chem. Ber. (1985) 118, 1632) (8,34 g, 40 mmoles) en diclorometano (30 ml) y se añadió -3-aminocrotonato de metilo (4,6 g, 40 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar la solución durante 1 hora a temperatura ambiente se añadió despacio piridina (6,47 ml, 80 mmoles). La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido naranja (1,14 g, 15,6% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,88 (3H, s, Me), 4,0 (3H, s, Me).

Ejemplo I14

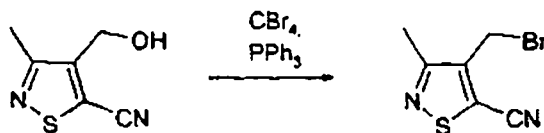
Preparación de 5-ciano-4-hidroximetil-3-metil-isotiazol



Se disolvió 5-ciano-4-metoxycarbonil-3-metil-isotiazol (1,14 g, 6,3 mmoles) en éter dietílico (20 ml) y metanol (0,38 ml, 9,4 mmoles). Se añadió borohidruro de litio (204 mg, 9,4 mmoles) y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. La reacción se apagó por adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M) (20 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato magnésico y concentraron para dar el producto bruto (1,2 g.), que consistió en una mezcla 1:1 del éster metílico y el producto. La mezcla se usó sin purificación posterior.

Ejemplo I15

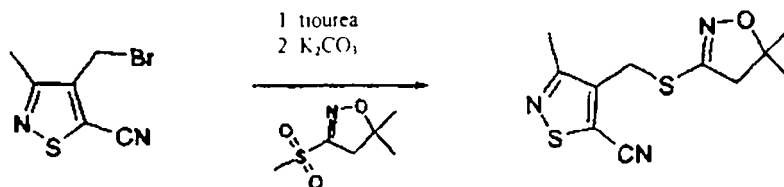
Preparación de 4-bromometil-5-ciano-3-metil-isotiazol



Se disolvió 5-ciano-4-hidroximetil-3-metil-isotiazol (50% de pureza) (1,14 g, 3,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se añadieron trifenilfosfina (1,07 g, 4,0 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1,18 g, 3,6 mmoles) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano). El aceite incoloro (0,65 g) consistió en una mezcla 1:1 del éster metílico (véase Ejemplo I14) y el producto. La mezcla se usó sin purificación posterior.

Ejemplo I16

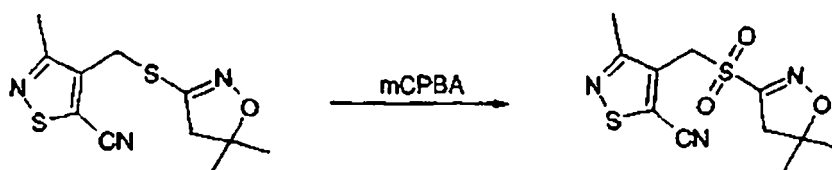
Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-metil-isotiazol-5-carbonitrilo



Se disolvió 4-bromometil-5-ciano-3-metil-isotiazol (50% de pureza) (0,65 g, 1,5 mmoles) en etanol (30 ml) y se añadió tiourea (242 mg, 3,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadió 3-metano-sulfonyl-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (540 mg, 3,2 mmoles) y carbonato potásico (440 mg, 3,2 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (0,25 g, 62% de rendimiento). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,44 (6H, s, Me), 2,6 (3H, s, Me), 2,8 (2H, s, CH_2), 4,4 (2H, s, CH_2).

Ejemplo I17

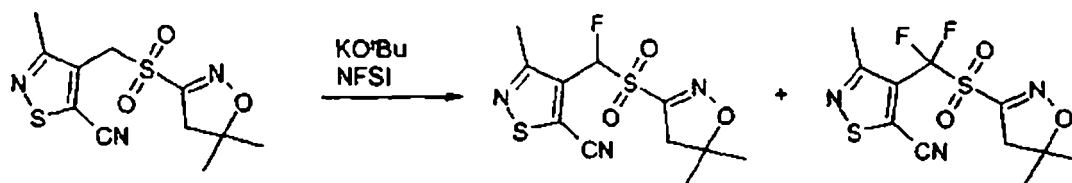
Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-3-metil-isotiazol-5-carbonitrilo



Se disolvió 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-3-metil-isotiazol-5-carbonitrilo (0,25 g, 1 mmol) en diclorometano (25 ml) y se añadió en porciones ácido 3-cloro-peroxibenzoico (mCPBA) (60% en peso) (0,68 g, 2,4 mmoles). La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas y se apagó por la adición de solución de metabisulfito sódico al 10% (20 ml). La suspensión se diluyó con solución de hidróxido sódico acuosa (1M) y extrajo con diclorometano (2x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de hidróxido sódico acuosa (1M), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (0,15 g, 50,1% de rendimiento).

Ejemplo P18

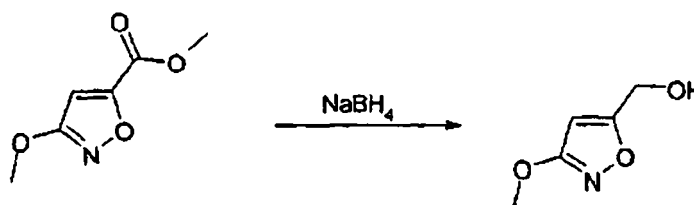
Preparación de 4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-fluoro-metil]-3-metil-isotiazol-5-carbonitrilo y 4-[(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-difluorometil]-3-metil-isotiazol-5-carbonitrilo



Se disolvió 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-3-metil-isotiazol-5-carbonitrilo (0,15 g, 0,57 mmoles) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió despacio a -78°C hexametildisilazida sódica (1M en THF) (1,3 ml, 1,29 mmoles). Después de 5 minutos se añadió N-fluorobenzenosulfonimida (NFSI) (0,377 g, 1,2 mmoles) y se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto monofluorado (Compuesto N° 3.01 de la Tabla 29) como un sólido blanco (49 mg, 25,6% de rendimiento) y el producto difluorado (Compuesto N° 3.02 de la Tabla 29) como un sólido blanco (49 mg, 27,1% de rendimiento).

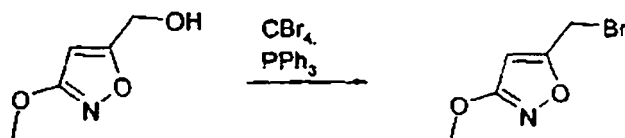
Ejemplo I18

Preparación de (3-metoxi-isoxazol-5-il)-metanol



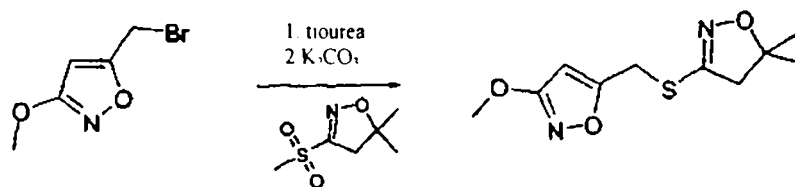
Se disolvió el éster metílico del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico (preparado según Eur. J. Org. Chem., 1998, 473) (1,0 g, 6,4 mmoles) en metanol (30 ml) y se añadió en porciones borohidruro sódico (300 mg, 8,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar el producto como una solución concentrada en diclorometano. La solución se usó sin purificación posterior.

Ejemplo I19

Preparación de 5-bromometil-3-metoxi-isoxazol

Se disolvió (3-metoxi-isoxazol-5-il)-metanol (822 mg, 6,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) y trifenilfosfina (1,84 g, 7,0 mmoles) y se añadió tetrabromuro de carbono (2 g, 6,11 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) lo que produjo el producto como un aceite incoloro (1,22 g, 99% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo I20

Preparación de 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-metoxi-isoxazol

Se disolvió 5-bromometil-3-metoxi-isoxazol (1,22 g, 6,35 mmoles) en etanol (30 ml) y se añadió tiourea (484 mg, 6,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadió 3-metanosulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (1,08 g, 6,4 mmoles) y carbonato potásico (880 mg, 6,4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un aceite incoloro (0,69 g, 45% de rendimiento total en las tres etapas).

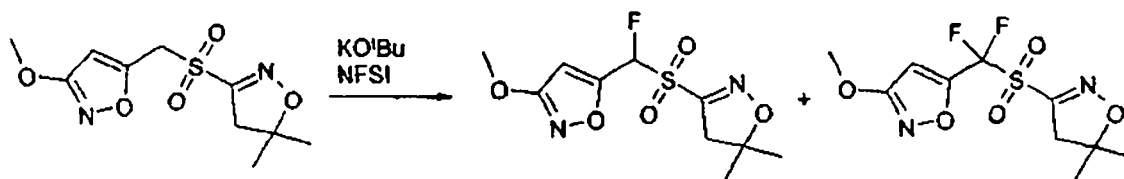
Ejemplo I21

Preparación de 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-3-metoxi-isoxazol

Se disolvió 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-metoxi-isoxazol (693 mg, 2,9 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido 3-cloroperoxi-benzoico (mCPBA) (60% en peso) (1,81 g, 6,3 mmoles) en porciones. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 horas antes de apagarla por adición de solución acuosa al 10% de metabisulfito sódico (10 ml). La suspensión se diluyó con solución de hidróxido sódico acuoso (1M) y se extrajo con diclorometano (2x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de hidróxido sódico acuoso (1 M), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (0,78 g, 99% de rendimiento).

Ejemplo P19

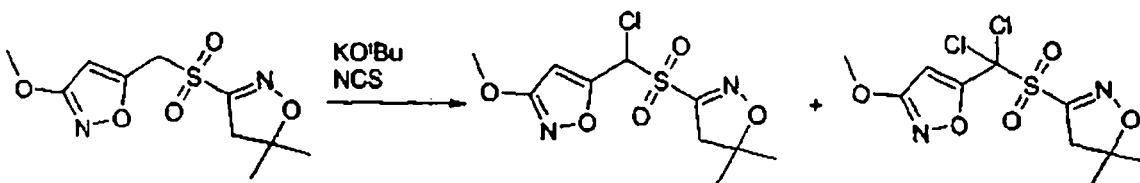
Preparación de 5-[(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonyl)-fluoro-metil]-3-metoxi-isoxazol y 5-[(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonyl)-difluoro-metil]-3-metoxi-isoxazol



Se disolvió 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonylmetil)-3-metoxi-isoxazol (0,2 g, 0,73 mmoles) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió *tert*-butoxido potásico (1M en THF) (1,13 ml, 1,13 mmoles) despacio a -78°C. Se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (0,356 g, 1,13 mmoles) y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto monofluorado (Compuesto N° 5.03 de la Tabla 31) como un sólido blanco (0,087 g, 40,8% de rendimiento) y el producto difluorado compuesto N° 5.04 de la Tabla 31) como un sólido blanco (0,063 g, 27,7% de rendimiento).

Ejemplo P20

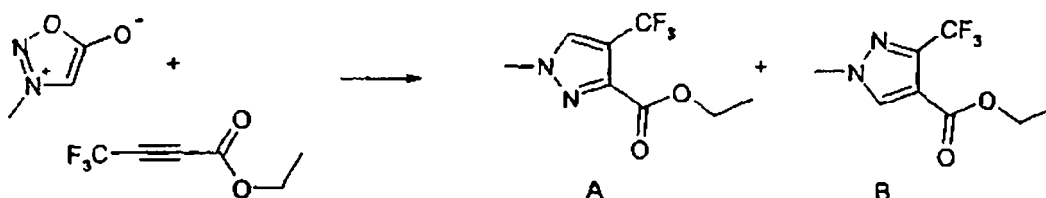
Preparación de 5-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonyl)-metil]-3-metoxi-isoxazol y 5-[dicloro-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonyl)-metil]-3-metoxi-isoxazol



Se disolvió 5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonylmetil)-3-metoxi-isoxazol (0,269 g, 0,98 mmoles) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió *tert*-butoxido potásico (1M en THF) (1,28 ml, 1,28 mmoles) despacio a -78°C. Se añadió N-cloro-succinimida (NCS) (0,171 g, 1,28 mmoles) y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía sobre sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto monoclorado (compuesto N° 5.01 de la Tabla 31) como un aceite incoloro (90 mg, 31,1% de rendimiento) y el producto diclorado (Compuesto N° 5.02 de la Tabla 31) como un sólido blanco (94 mg, 27,9% de rendimiento).

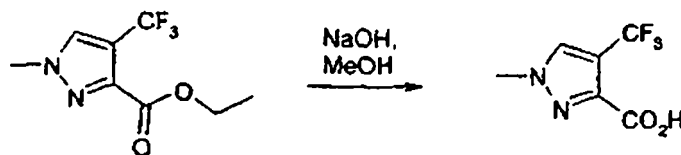
Ejemplo I22

Preparación del éster etílico del ácido 1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico y el éster etílico del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



5-Hidroxi-3-metil-[1,2,3]-oxadiazolil (3-metilsidnona) (preparada según J. Heterocycl. Chem. (1996) 33, 719) (25,7 g, 256 mmoles) se suspendió en xileno (120 g) y se calentó a 100°C. Se añadió lentamente el éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-but-2-inoico (preparado según Organic Syntheses (1992) 70, 246-255) (44,8 g, 270 mmoles) lentamente gota a gota. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas y se concentró. Se añadió acetato de etilo (10 ml) al aceite bruto lo que causó que el producto cristalizara. El producto cristalino se lavó con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano (50 ml), con hexano (50 ml) y se secó para dar el producto A como cristales blancos (20,9 g, 36,6% de rendimiento). Las aguas madres se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano) que dio más producto A (14,3 g, 25,1% de rendimiento) y el producto B (10,0 g, 17,5% de rendimiento).

Ejemplo I23

Preparación del ácido 1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico

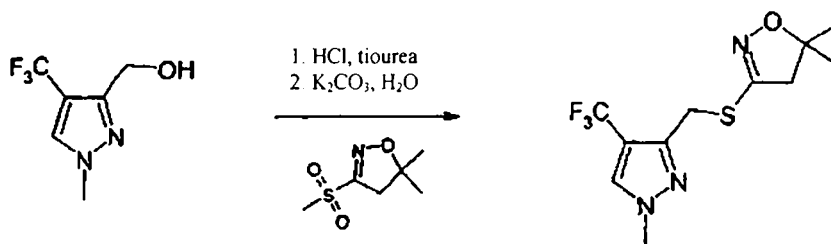
Se disolvió el éster etílico del ácido 1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (20 g, 90 mmoles) en metanol (100 ml). Se añadió gota a gota hidróxido sódico en metanol (1M) (95 ml, 95 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se dejó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico acuoso (2 M) (55 ml) y acetato de isopropilo (300 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con más acetato de isopropilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (17,5 g, 100% de rendimiento). P.f. 174-175°C.

Ejemplo I24

Preparación de 3-hidroximetil-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1M en THF) (11 ml, 11 mmoles) gota a gota a una solución de ácido 1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,94 g, 10 mmoles) en THF (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió más THF (20 ml) para facilitar la agitación. Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente la reacción se apagó por adición de agua (0,5 ml), hidróxido sódico acuoso al 15% (0,5 ml), y más agua (0,5 ml). Se añadió acetato de etilo (50 ml) y sulfato magnésico (25 g) y la mezcla se guardó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió Kieselguhr (30 g), la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron para dar el producto como un sólido aceitoso amarillo pálido (1,38 g, 77% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,3 (1H, s ancho, OH), 3,91 (3H, s, Me), 4,75 (2H, s, CH₂), 7,62 (1H, s, CH).

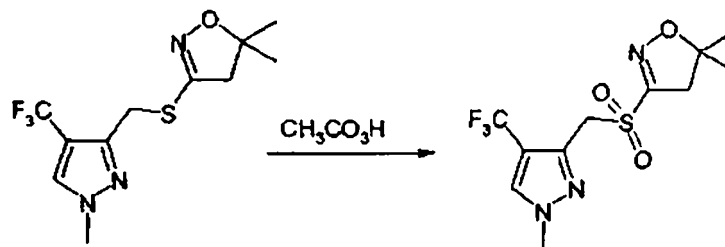
Ejemplo I25

Preparación de 5,5-dimetil-3-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilmetilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazol

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (36% en peso) (3,0 ml, 36 mmoles) a una solución de 3-hidroximetil-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol (1,34 g, 7,4 mmoles) y tiourea (836 mg, 11 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 130°C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a temperatura ambiente carbonato potásico (4,14 g, 30 mmoles) disuelto en agua (5 ml). Se añadió 3-metanosulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (2,12 g, 12 mmoles) y 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 150°C durante 30 minutos. Se añadió más carbonato potásico (1,38 g, 10 mmoles) y la mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml), el extracto se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó usando HPLC preparativa sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) para dar el producto como un sólido blanco (220 mg, 10% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,42 (6H, s, Me), 2,84 (2H, s, CH₂), 3,89 (3H, s, Me), 4,36 (2H, s, CH₂), 7,60 (1H, s, CH).

Ejemplo I26

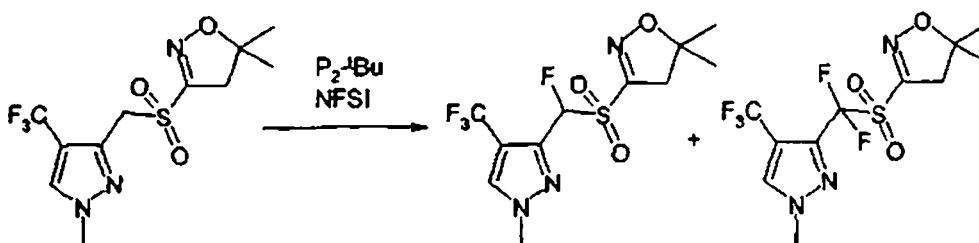
Preparación de 5,5-dimetil-3-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilmetanosulfonil)-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió una solución de ácido peracético (40% en peso en ácido acético) (0,3 ml, 1,6 mmoles) gota a gota a una solución de 5,5-dimetil-3-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilmetilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazol (200 mg, 0,68 mmoles) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y se guardó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se apagó por adición de solución de metabisulfito sódico acuoso al 10% (1,5 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de carbonato potásico acuoso (2 M) (2 ml) y el lavado se extrajo con diclorometano (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar el producto como un sólido blanco (220 mg, 99% de rendimiento). P. f. 125-126°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,52 (6H, s, Me), 3,08 (2H, s, CH₂), 3,94 (3H, s, Me), 4,72 (2H, s, CH₂), 7,70 (1H, s, CH).

Ejemplo P21

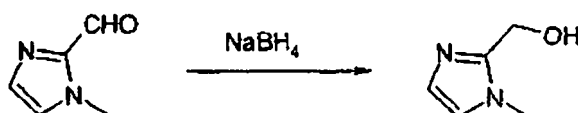
Preparación de 3-[fluor-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol y 3-[difluor-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió fosfaceno base 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-^tBu) (2 M en THF) (0,65 ml, 1,3 mmoles) a una solución de 5,5-dimetil-3-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilmetano-sulfonil)-4,5-dihidroisoxazol (200 mg, 0,61 mmoles) en THF (6 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (410 mg, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se guardó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y pasó a través de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo fue purificado usando HPLC preparativa sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) que dio el producto monofluorado (Compuesto N°. 4.04 de la Tabla 30) como un sólido blanco (87 mg, 41% de rendimiento) y el producto difluorado (Compuesto N°. 4.05 de la Tabla 30) como un sólido blanco (72 mg, 33% de rendimiento).

Ejemplo I27

Preparación de (1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol

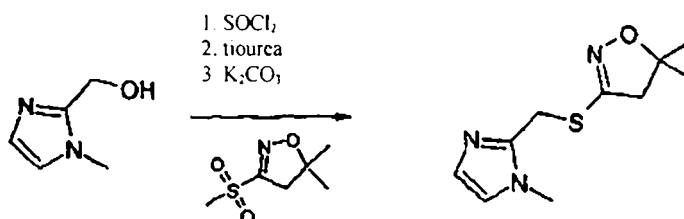


ES 2 338 135 T3

Se añadió borohidruro sódico (380 mg, 10 mmoles) a una solución de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,1 g, 10 mmoles) en etanol (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó por adición de metanol 20 ml). La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar el producto como un sólido blanco (480 mg, 42% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,73 (3H, s, Me), 4,32 (1H, s ancho, OH), 4,67 (2H, s, CH₂), 6,84 (1H, s, CH), 6,90 (1H, s, CH).

Ejemplo I28

Preparación de 5,5-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazol

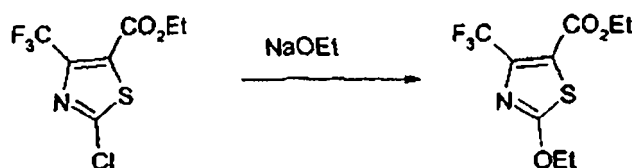


Se añadió cloruro de tionilo (0,909 ml, 12,5 mmoles) gota a gota a una solución de (1-metil-1H-imidazol-2-il)-metanol (467 mg, 4,16 mmoles) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró para dar una goma amarilla. La goma se disolvió en THF y concentró para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en etanol (42 ml), se añadió tiourea (634 mg, 8,33 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió ligeramente y se añadieron 3-metanosulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (740 mg, 4,18 mmoles) y carbonato potásico (1,63 g, 11,8 mmoles) a la mezcla. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se trituró con cloroformo y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para dar el producto como una goma amarilla (829 mg, 88% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,4 (6H, s, Me), 2,85 (2H, s, CH₂), 3,7 (3H, s, Me), 4,45 (2H, s, CH₂), 6,82 (1H, d, CH), 6,95 (1H, d, CH).

Se oxidó 5,5-dimetil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)-4,5-dihidroisoxazol usando el método descrito en el Ejemplo I26 y después se fluoró usando el método descrito en el Ejemplo P21 para dar el Compound N°. 6.01 de la Tabla 32.

Ejemplo I29

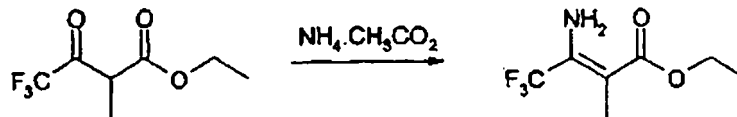
Preparación de éster etílico del ácido 2-etoxi-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico



Se calentaron el éster etílico del ácido 2-cloro-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (259 mg, 1,0 mmoles), etóxido sódico (23% en peso en etanol) (0,33 ml, 1,1 mmoles) y etanol (2 ml) a reflujo durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y concentró para dar el producto como una goma amarilla (187 mg, 70% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,36 (3H, t, Me), 1,45 (3H, t, Me), 4,35 (2H, q, CH₂), 4,55 (2H, q, CH₂).

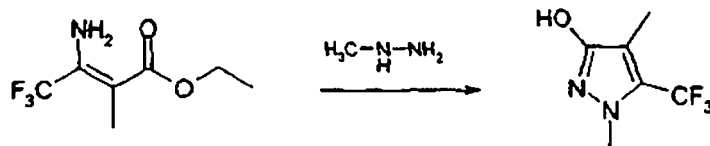
Se redujo el éster etílico del ácido 2-etoxi-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico usando el método descrito en el Ejemplo I24, derivatizado usando el método descrito en el Ejemplo I28, oxidado usando el método descrito en el Ejemplo I26 y después fluorado usando el método descrito en el Ejemplo P21 para dar el Compuesto N°. 7.01 de la Tabla 33.

Ejemplo I30

Preparación del éster etílico del ácido 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-but-2-enoico

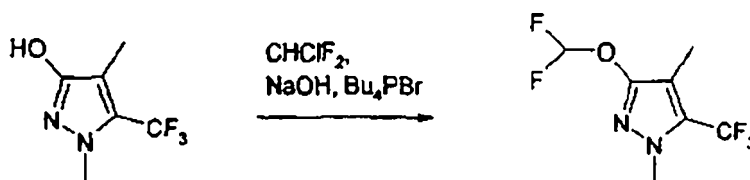
Se disolvió α -metil-4,4,4-trifluoroacetoacetato de etilo (24,5 g, 124 mmoles) y acetato amónico (28,6 g, 372 mmoles) en etanol (50 ml) y agua (2,5 ml). La solución se calentó a reflujo durante 16 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el producto como un líquido marrón pálido (25,5 g, 100% de rendimiento) que se usó sin purificación posterior.

Ejemplo I31

Preparación de 1,4-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ol

Se enfrió a 0°C el éster etílico del ácido 3-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-but-2-enoico (25,5 g, 124 mmoles) y se añadió gota a gota metil hidrazina (7 ml, 132 mmoles). Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se calentó a 50°C durante 20 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). El sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua fría (0°C) para dar el producto como un sólido blanco (8,46 g, 38% de rendimiento sobre las dos etapas).

Ejemplo I32

Preparación de 3-difluorometoxi-1,4-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirazol

Se condensó gas de freón (50 ml) dentro de un matraz de reacción enfriado a -78°C y se añadieron 1,4-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ol (4,5 g, 25 mmoles) y bromuro de tetrabutilfosfonio (2,8 g, 8,25 mmoles) en diclorometano (75 ml). Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (50% en peso) (75 ml) gota a gota a -78°C. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó por adición de agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/hexano) para dar el producto como un líquido incoloro (2,9 g, 50% de rendimiento). ¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃): -84,1 (2F, d, J - 75 Hz, CF₂), -58,92 (3F, s, CF₃).

Ejemplo I33

Preparación de 4-bromometil-3-difluorometoxi-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol

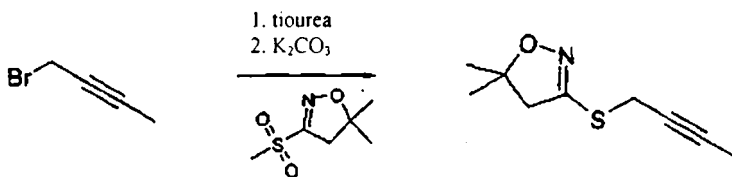


Se disolvió 3-difluorometoxi-1,4-dimetil-5-trifluorometil-1H-pirazol (2,9 g, 12,6 mmoles) en tetracloruro de carbono (50 ml) y se añadieron N-bromosuccinimida (NBS) (2,49 g, 13,9 mmoles) y AIBN (206 mg, 1,3 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo e iluminó con una lámpara de luz de día de halógeno de cuarzo. Después de 30 minutos se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano. Los filtrados combinados y lavados se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (3,3 g, 85% de rendimiento).

Se derivatizó 4-bromometil-3-difluorometoxi-1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol usando el método descrito en el Ejemplo 14, se oxidó usando el método descrito en el Ejemplo I21 y después se fluoró usando el método descrito en el Ejemplo P21 para dar el Compuesto N°. 2.34 de la Tabla 28.

Ejemplo I34

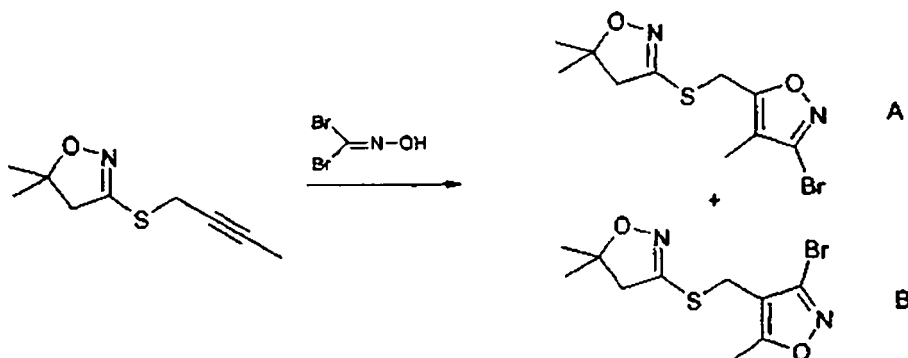
Preparación de 3-but-2-ynilsulfanil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió tiourea (2,15 g, 28,21 mmoles) a una solución de 1-bromo-2-butino (2,47 ml, 28,21 mmoles) en etanol (69 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora y 40 minutos. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se añadieron 3-metanosulfonyl-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (5 g, 28,21 mmoles) y carbonato potásico (4,28 g, 31,03 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas 35 minutos y se permitió que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (3,085 g, 60% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,42 (6H, s, Me), 1,83 (3H, t, Me), 2,81 (2H, s, CH₂), 3,77 (2H, q, CH₂).

Ejemplo I35

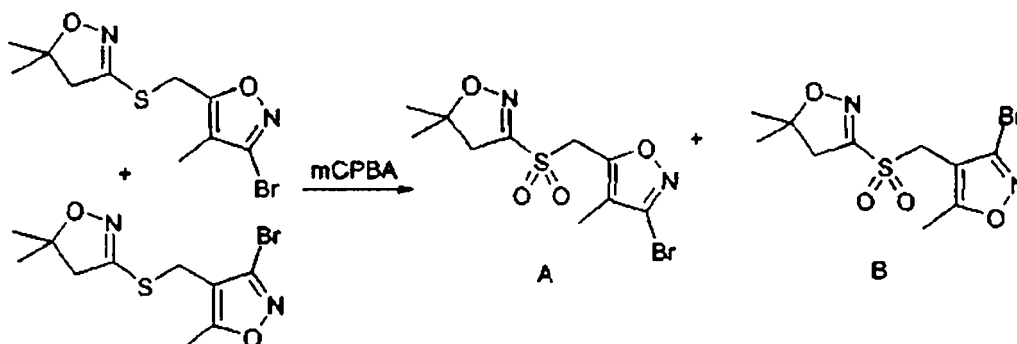
Preparación de 3-bromo-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanil-metil)-4-metil-isoxazol y 3-bromo-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il-sulfanilmetil)-5-metil-isoxazol



Se añadieron dibromoformaldoxima (preparada según Synlett 2002,3071) (944 mg, 4,68 mmoles) y bicarbonato sódico (872 mg, 10,37 mmoles) a una solución de 3-but-2-inilsulfanil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (428 mg, 2,34 mmoles) en acetato de etilo (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar la mezcla de productos (347 mg, 49% de rendimiento) como un aceite amarillo. A: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (6H, s, Me), 2,51 (3H, s, Me), 2,77 (2H, s, CH₂), 4,01 (2H, s, CH₂); B: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,42 (6H, s, Me), 2,03 (3H, s, Me), 2,79 (2H, s, CH₂), 4,32 (2H, s, CH₂).

Ejemplo I36

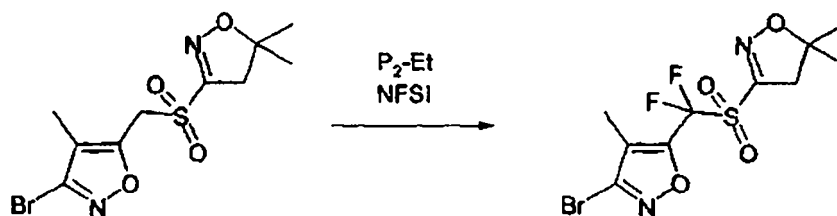
Preparación de 3-bromo-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-4-metil-isoxazol y 3-bromo-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-5-metil-isoxazol



Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (70% en peso) (774 mg, 2,24 mmoles) a una solución de 3-bromo-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanil-metil)-4-metil-isoxazol y 3-bromo-4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-il-sulfanilmetil)-5-metil-isoxazol (310 mg, 1,02 mmoles) en diclorometano (5 ml) a 0°C. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se apagó por adición de solución saturada de bicarbonato sódico. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de metabisulfito sódico acuoso al 20%, con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar la mezcla de productos como un sólido blanco. El sólido se purificó y separó por HPLC preparativa (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto A como un sólido blanco (124 mg, 34% de rendimiento) y el producto B como un sólido blanco (136 mg, 39% de rendimiento). A: P. f. 98,5-100,5°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51 (6H, s, Me), 2,10 (3H, s, Me), 2,99 (2H, s, CH₂), 4,76 (2H, s, CH₂); B: P. f. 167-168°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51 (6H, s, Me), 2,58 (3H, s, Me), 3,06 (2H, s, CH₂), 4,43 (2H, s, CH₂).

Ejemplo P22

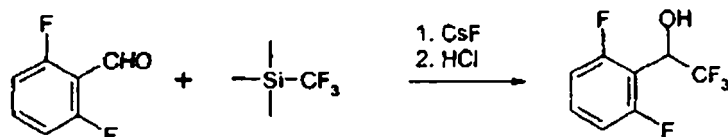
Preparación de 3-bromo-5-[(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-difluoro-metil]-4-metil-isoxazol



Se añadió gota a gota fosfaceno base 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi (fosfaceno) (P₂-Et) (0,216 ml, 0,65 mmoles) a una solución de 3-bromo-5-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonilmetil)-4-metil-isoxazol (106 mg, 0,31 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C. Después de 5 minutos se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) (205 mg, 0,65 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se apagó por adición de ácido clorhídrico acuoso (2M) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 5.06 de la Tabla 31) como un sólido blanco (65 mg, 56% de rendimiento).

Ejemplo I37

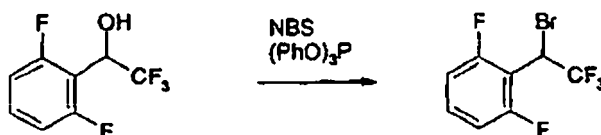
Preparación de 1-(2,6-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoroetanol



Se añadió fluoruro de cesio (32 mg, 2,1 mmoles) a una mezcla de 2,6-difluoro-benzaldehído (2 ml, 18,2 mmoles) y trimetil(trifluorometil)silano (2 ml, 19,6 mmoles) en THF (30 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se guardó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (3 ml) en agua (7 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró para dar el producto (3,4 g, 87% de rendimiento que se usó sin purificación posterior.

Ejemplo I38

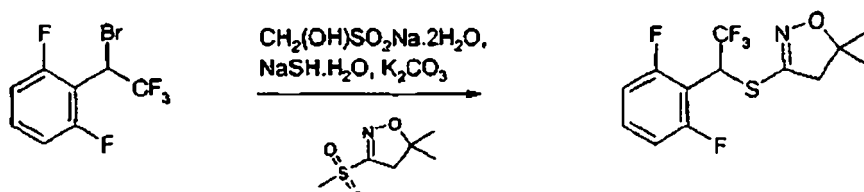
Preparación de 2-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-difluorobenceno



Se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (500 mg, 2,9 mmoles) a una solución de 1-(2,6-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (500 mg, 1,8 mmoles) y trifetil fosfito (0,75 ml, 2,8 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas y se guardó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un aceite incoloro (240 mg, 48% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I39

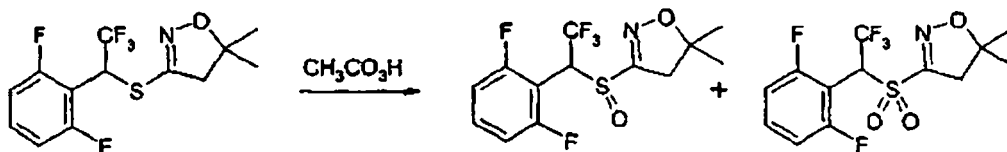
Preparación de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilsulfanil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadieron 3-metanosulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (87 mg, 0,49 mmoles), hidrosulfuro sódico hidrato (73 mg, 0,99 mmoles), hidroximetanosulfonato sódico dihidrato (151 mg, 0,99 mmoles) y carbonato potásico (136 mg, 0,99 mmoles) a DMF (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió 2-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-difluorobenceno (135 mg, 0,49 mmoles) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, secó sobre sulfato magnésico y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (55 mg, 35% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (3H, s, Me), 1,45 (3H, s, Me), 2,80 (1H, d, CH₂), 2,82 (1H, d, CH₂), 5,98 (1H, m, CH), 6,97 (2H, m, CH), 7,37 (1H, m, CH).

Ejemplo P23

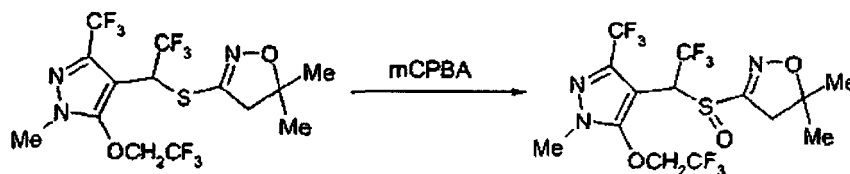
Preparación de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Una mezcla de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etilsulfanil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (110 mg, 0,33 mmoles) y ácido peracético (40% en peso en ácido acético) (0,2 ml, 1,05 mmoles), 1,2-dicloroetano (5 ml) y diclorometano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió más ácido peracético (40% en peso en ácido acético) (0,2 ml, 1,05 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se guardó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió dentro de una solución de bicarbonato sódico saturada acuosa y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar una mezcla de los sulfóxidos diastereoisómeros (Compuesto N° 1.140 de la Tabla 27) como un sólido blanco (21,1 mg, 17,8% de rendimiento) y la sulfona (Compuesto N° 1.113 de la Tabla 27) como un sólido blanco (66,1 mg, 56% de rendimiento).

Ejemplo P24

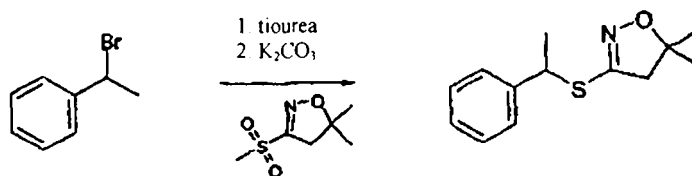
Preparación de 5,5-dimetil-3-{2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etanosulfonil}-4,5-dihidro-isoxazol



Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (70% en peso) (305 mg, 1,24 mmoles) en porciones a una solución de 5,5-dimetil-3-{2,2,2-trifluoro-1-[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-etilsulfanil}-4,5-dihidro-isoxazol (190 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó por la adición de metabisulfito sódico acuoso saturado, seguido por la adición de solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato sódico acuosa saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/diclorometano) para dar el producto (Compuesto N° 2.35 de la Tabla 28) como una goma incolora (105 mg, 51% de rendimiento).

Ejemplo I40

Preparación de 5,5-dimetil-3-(1-fenil-etilsulfanil)-4,5-dihidro-isoxazol



Se añadió tiourea (180 mg, 2,4 mmoles) a una solución de bromuro de 1-metil bencilo (0,3 ml, 2,2 mmoles) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadieron 3-metanosulfonil-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (420 mg, 2,4 mmoles) y carbonato potásico (330 mg, 2,4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (210 mg, 43% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I41

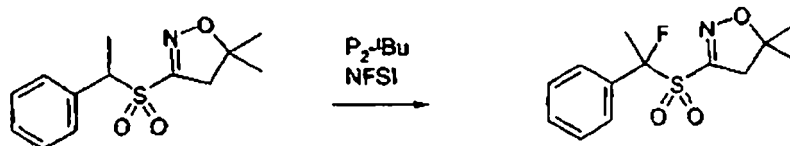
Preparación de 5,5-dimetil-3-(1-fenil-etanosulfonil)-4,5-dihidro-isoxazol



Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (70% en peso) (615 mg, 2,5 mmoles) en porciones a una solución de 5,5-dimetil-3-(1-fenil-etilsulfanil)-4,5-dihidro-isoxazol (195 mg, 0,83 mmoles) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó por la adición de metabisulfito sódico acuoso saturado, seguido por la adición de solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/diclorometano) para dar el producto (85-90% de pureza) que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo P25

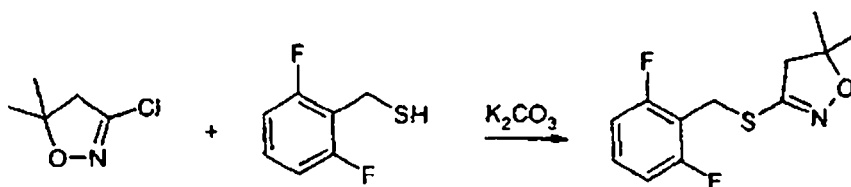
Preparación de 3-(1-flúor-1-fenil-etanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió fosfaceno base 1-*terc*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P_2^{tBu}) (2M en THF) (0,3 ml, 0,6 mmoles) a una solución de 5,5-dimetil-3-(1-fenil-etanosulfonil)-4,5-dihidroisoxazol (150 mg, 0,56 mmoles) en THF (8 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos se añadió N-fluorobenceno sulfonimida (NFSI) (190 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto (Compuesto N°. 1.138 de la Tabla 27) como un sólido blanco (89 mg, rendimiento del 56%).

Ejemplo I42

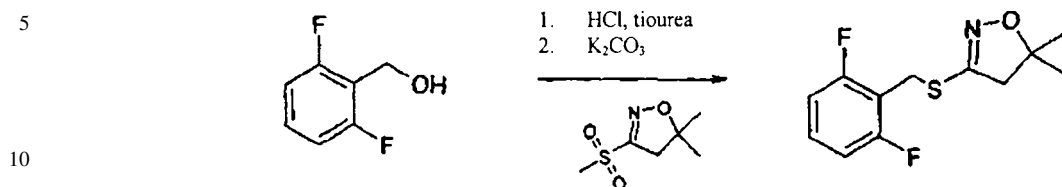
Preparación de 3-(2,6-difluoro-bencilsulfanil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se añadió 2,6-difluorobenciltiol (0,33 g, 2 mmoles) y carbonato potásico (1,84 g, 13 mmoles) a una solución de 3-cloro-5,5-dimetilisoxazolina (0,26 g, 2 mmoles) en DMF seca (7,5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se guardó a temperatura ambiente durante 1 semana. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (0,23 g, 45% de rendimiento).

Ejemplo I43

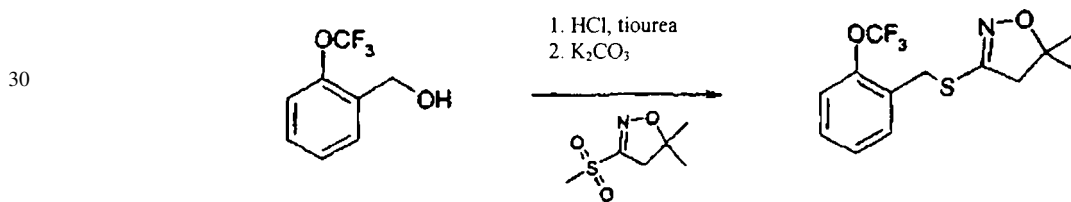
Preparación de 3-(2,6-difluoro-bencilsulfanil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol



Se mezclaron alcohol 2,6-difluorobencílico (0,2 ml, 1,8 mmoles), tiourea (165 mg, 2,2 mmoles), ácido clorhídrico acuoso (2M) (2,7 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 140°C durante 10 minutos. Se añadieron carbonato potásico (1,1 g, 8 mmoles) y 3-metanosulfonyl-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (380 mg, 2,1 mmoles) y la mezcla se calentó en un recipiente abierto durante 10 minutos. La mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (120 mg, 26% de rendimiento). P. f. 85-87°C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,43 (6H, s, Me), 2,82 (2H, s, CH₂), 4,36 (2H, s, CH₂), 6,90 (2H, d, CH), 7,26 (1H, t, CH).

Ejemplo I44

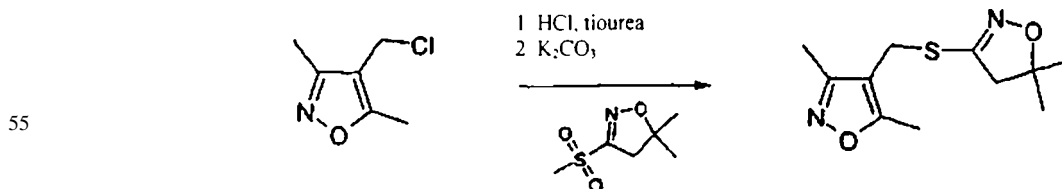
Preparación de 3-(2-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se mezclaron alcohol 2-(trifluorometoxi)benzílico (200 mg, 1,04 mmoles), tiourea (100 mg, 1,31 mmoles), ácido clorhídrico acuoso (2M) (1,6 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 140°C durante 10 minutos. Se añadieron carbonato potásico (620 mg, 4,5 mmoles) y 3-metanosulfonyl-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (220 mg, 1,24 mmoles) y la mezcla se agitó en un recipiente abierto durante 10 minutos. La mezcla se calentó en un recipiente sellado en el microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para dar el producto como un sólido blanco (50 mg, 15% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (6H, s, Me), 2,78 (2H, s, CH₂), 4,32 (2H, s, CH₂), 7,2-7,4 (2H, m, CH), 7,57 (1H, m, CH).

Ejemplo I45

Preparación de 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3,5-dimetil-isoxazol



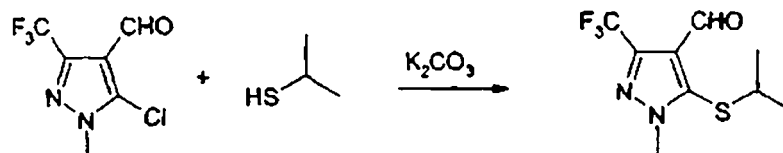
Se disolvió 4-clorometil-3,5-dimetil-isoxazol (3,0 g, 20,6 mmoles) en etanol (20 ml) y se añadió tiourea (1,725 g, 22,7 mmoles) y yoduro sódico (3,087 g, 20,6 mmol). Después de calentar a 80°C durante 1 hora la mezcla se enfrió y se añadieron 3-metilsulfonyl-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (3,676 g, 20,6 mmoles), carbonato potásico (3,132 g, 22,7 mmoles), etanol (10 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se calentó de nuevo a 80°C durante 2 horas. La mezcla se filtró y concentró. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo, lavó con agua, secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (4,667 g, 94% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,425 (6H, s, Me), 2,3 (3H, s, Me), 2,4 (3H, s, Me), 2,8 (2H, s, CH₂), 4,0 (2H, s, CH₂).

ES 2 338 135 T3

Se oxidó 4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3,5-dimetil-isoxazol usando el método descrito en el Ejemplo I21 y después se cloró usando el método descrito en el Ejemplo P20 para dar el Compuesto N°. 3.03 de la Tabla 29 y el Compuesto N°. 3.04 de la Tabla 29.

Ejemplo I46

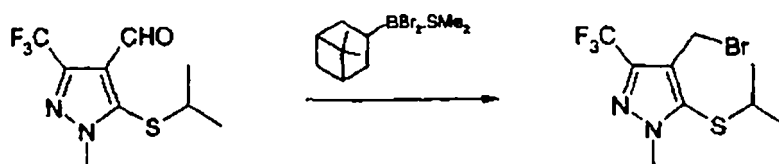
Preparación de 5-isopropilsulfanil-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído



Se suspendió carbonato potásico (1,68 g, 12 mmoles) en DMF (50 ml) y se añadió *iso*-propiltiol (1 ml, 11 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de que se añadiera una solución de 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,12 g, 10 mmoles) en DMF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se repartió entre solución de cloruro amónico acuoso y éter dietílico y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el producto (2,584 g, 100% de rendimiento) que se usó así sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (3H, s, Me), 1,31 (3H, s, Me), 3,52 (1H, hepteto, CH), 4,02 (3H, s, Me), 10,03 (1H, s, CH).

Ejemplo I47

Preparación de 4-bromometil-5-isopropilsulfanil-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol

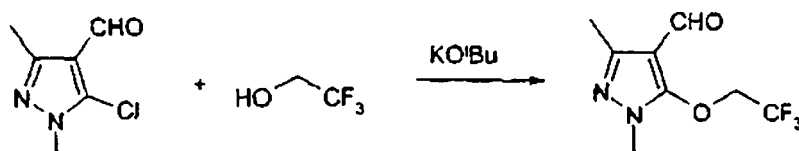


Se disolvió 5-isopropilsulfanil-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,5 g, 10 mmoles) en diclorometano (10 ml) y hexano (10 ml) y se añadió despacio una solución del complejo dibromuro de isopinocanfeilborodimetilsulfuro (preparado según J. Org. Chem. 1980 (45) 384-389) (4,49 g, 12 mmoles) en diclorometano (5ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se guardó a temperatura ambiente 18 horas. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y las dos capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se adsorbió sobre sílice y purificó vía cromatografía para dar el producto como un aceite fluido (2,5 g, 79% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (3H, s, Me), 1,31 (3H, s, Me), 3,42 (1H, hepteto, CH), 4,00 (3H, s, Me), 4,54 (2H, s, CH).

Se derivatizó 4-bromometil-5-isopropilsulfanil-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol usando el método descrito en el Ejemplo I4, se oxidó usando el método descrito en el Ejemplo I26 y después se fluoró usando el método descrito en el Ejemplo P21 para dar el Compuesto 2.36 de la Tabla 28.

Ejemplo I48

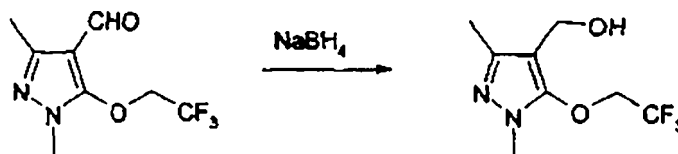
Preparación de 1,3-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-4-carbaldehído



Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (7,11 ml, 97,6 mmoles) gota a gota a *tert*-butóxido potásico (1M en THF) (97,6 ml, 97,6 mmoles) a 0°C. Se añadió despacio una solución de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (10,3 g, 65,1 mmoles) en THF (28 ml) a la solución a 0°C. Se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato magnésico y concentró para dar el producto como un aceite amarillo (15,82 g, 109% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 3H, Me), 3,65 (s, 3H, Me), 4,93 (q, 2H, CH₂), 9,72 (s, 1H, CH).

Ejemplo I49

Preparación de [1,3-dimetil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazol-4-il]-metanol

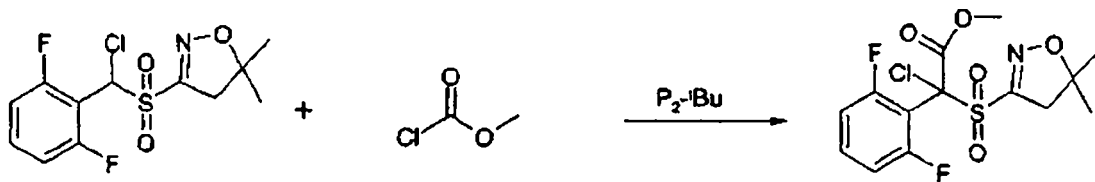


Se disolvió 1,3-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-4-carbaldehído (14,45 g, 65 mmoles) en metanol (130 ml). Se añadió borohidruro sódico (1,23 g, 32,5 mmoles) en porciones a 0°C. Se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar el producto como un sólido blanco (14,6 g, 100% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,20 (s, 3H, Me), 3,64 (s, 3H, Me), 4,49 (s, 2H, CH₂), 4,64 (q, 2H, CH₂).

Se derivatizó [1,3-dimetil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-pirazol-4-il]-metanol usando el método descrito en el Ejemplo I25, se oxidó usando el método descrito en el ejemplo I21 y después se fluoró usando el método descrito en el Ejemplo P21 para dar el Compuesto N°. 2.24 de la Tabla 28 o cloró usando el método descrito en P20 para dar el Compuesto N°. 2.31 de la Tabla 28.

Ejemplo P26

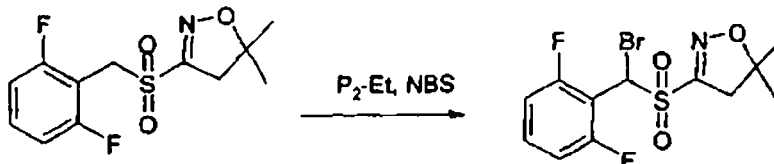
Preparación del éster metílico del ácido cloro-(2,6-difluorofenil)-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonyl)-acético



Se disolvió en THF seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno 3-[cloro-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (200 mg, 0,62 mmoles). La solución se enfrió a 0°C antes de que 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-^tBu) (2M en THF) (0,37 ml, 0,74 mmoles) fuera añadido seguido de la adición de cloroformiato de metilo (0,06 ml, 0,74 mmoles) a 0°C. Se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó por la adición de ácido clorhídrico acuoso (2M) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.14 de la Tabla 27).

Ejemplo P27

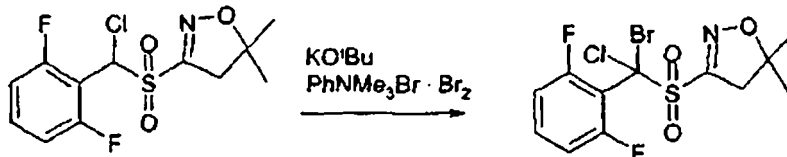
Preparación de 3-[bromo-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonyl]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (75 mg, 0,26 mmoles) en THF seco (5 ml). La solución se enfrió a 0°C antes de que 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) (P₂-Et) (0,1 ml, 0,3 mmoles) fuera añadido seguido por la adición de N-bromosuccinimida (NBS) (0,05 g, 0,286 mmoles) a 0°C. Se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó por la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.19 de la Tabla 27) como un sólido blanco (30 mg, 31% de rendimiento).

Ejemplo P28

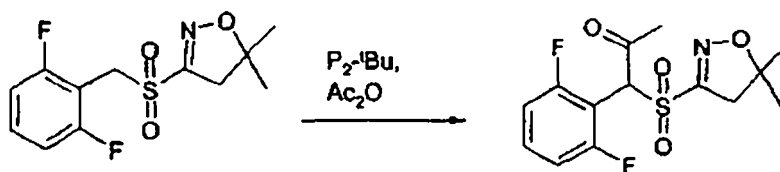
Preparación de 3-[bromo-cloro-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-[cloro-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (6,387 g, 19,7 mmoles) en THF seco (200 ml) y la solución se enfrió a -78°C . Se añadió *tert*-butoxido potásico (1,0 M en THF) (20,7 ml, 20,7 mmoles) formando una solución naranja. Según transcurría la adición del tribromuro de feniltrimetilamina (PTT) (7,785 g, 20,7 mmoles) un precipitado mucho más pálido espeso se formó y se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de arena que fue a continuación lavada con acetato de etilo, las fracciones orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.53 de la Tabla 27) como un sólido amarillo pálido (7,225 g, 91% de rendimiento).

Ejemplo P29

Preparación de 1-(2,6-difluorofenil)-1-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-propan-2-ona

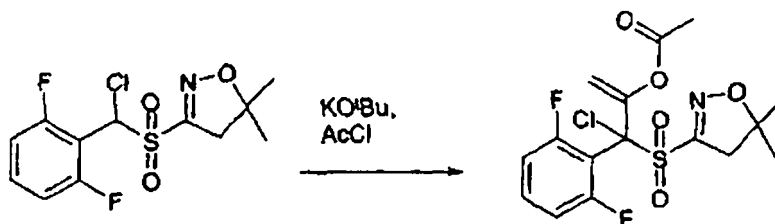


Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-(2,6-difluorofenil-metanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol (200 mg, 0,69 mmoles) en THF seco (5 ml). La solución se enfrió a 0°C antes de añadir 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi(fosfaceno) ($\text{P}_2\text{-}^t\text{Bu}$) (2 M en THF) (0,41 ml, 0,83 mmoles) seguido de la adición de anhídrido acético (0,08 ml, 0,83 mmoles) a 0°C . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó con ácido clorhídrico acuoso (2 M) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.27 de la Tabla 27) como un sólido blanco (57 mg, 25% de rendimiento).

El mismo método se usó con el cloruro de ciclopropanocarbonilo, el cloruro de difluoroacetilo, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de cloroacetilo como el reactivo para dar el Compuesto N°. 1.54 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.57 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.59 de la Tabla 27, Compuesto N°. 1.60 de la Tabla 27, respectivamente.

Ejemplo P30

Preparación del éster del ácido acético de 1-[cloro-2,6-difluoro-fenil]-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-metil]-vinilo



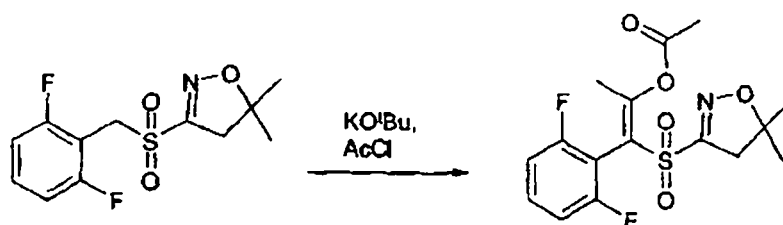
ES 2 338 135 T3

Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-[cloro-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (250 mg, 0,77 mmoles) en THF seco (10 ml) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió *tert*-butoxido potásico (1,0 M en THF) (0,85 ml, 0,85 mmoles) formando una solución amarilla, seguido de cloruro de acetilo (0,06 ml, 0,85 mmoles) que causó que el color se apagase. Se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La reacción se apagó por la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.58 de la tabla 27) como un sólido blanco (72 mg, 23% de rendimiento).

El mismo método se utilizó con 3-[flúor-(2,6-difluorofenil)-metano-sulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol como material de partida para dar el Compuesto N°. 1.62 de la Tabla 27.

Ejemplo P31

Preparación del éster del ácido acético de 2-(2,6-difluoro-fenil)-2-(5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol-3-sulfonil)-1-metil-vinilo



Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (250 mg, 0,865 mmoles) en THF seco (10 ml) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió *tert*-butoxido potásico (1,0 M en THF) (0,95 ml, 0,95 mmoles) formando una solución amarilla, seguido de cloruro de acetilo (0,7 ml, 0,95 mmoles) que causó que el color se apagara. Se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La reacción se apagó por la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.98 de la Tabla 27) como un sólido blanco (110 mg, 34% de rendimiento).

Ejemplo P32

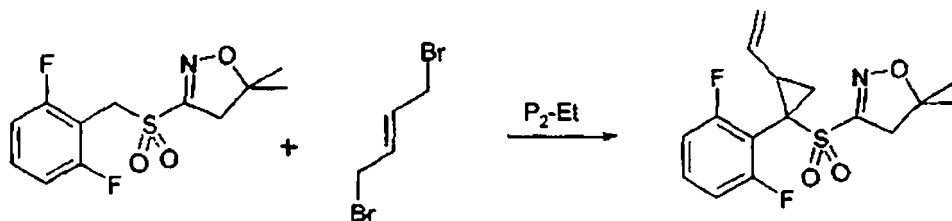
Preparación de 3-[bromo-(2,6-difluorofenil)-fluoro-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol



Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-[flúor-(2,6-difluorofenil)-metanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (200 mg, 0,65 mmoles) en THF seco (10 ml) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió *tert*-butoxido potásico (1,0 M en THF) (0,71 ml, 0,71 mmoles) formando una solución amarilla, seguido de N-bromosuccinimida (NBS) (127 mg, 0,71 mmoles) que causó que el color se tornara marrón. Se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La reacción se apagó por la adición de ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) y después HPLC (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N°. 1.63 de la Tabla 27) como un sólido amarillo pálido (154 mg, 62% de rendimiento).

El mismo método se usó con N-yodosuccinimida como reactivo para dar el Compuesto N°. 1.61 de la Tabla 27.

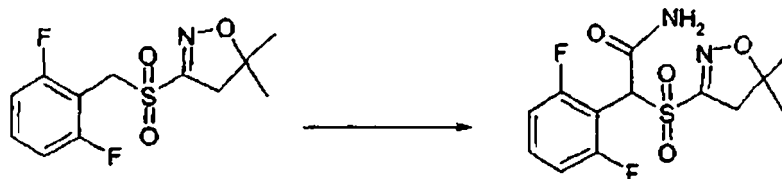
Ejemplo P33

Preparación de 3-[1-(2,6-difluoro-fenil)-2-vinilciclopropanosulfonil]-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol

Se añadió en atmósfera de nitrógeno 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi (fosfaceno) (P2-Et) (0,52 ml, 1,56 mmoles) a 0°C a una solución de 3-(2,6-difluoro-fenilmetanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidroisoxazol (200 mg, 0,7 mmoles) en THF (5 ml). Después de 10 minutos se añadió 1,4-dibromo-2-buteno (166 mg, 0,78 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N° 1.46 de la Tabla 27) como un sólido blanco (145 mg, 61% de rendimiento).

El mismo método se usó con 1,4-dibromo-2-metil-2-buteno como reactivo para dar el Compuesto N° 1.47 de la Tabla 27.

Ejemplo P34

Preparación de 2-(2,6-difluoro-fenil)-2-(5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-3-sulfonil)-acetamida

Se disolvió en atmósfera de nitrógeno 3-(2,6-difluorofenil-metanosulfonil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol (200 mg, 0,69 mmoles) en THF seco (5 ml). La solución se enfrió a 0°C antes de añadir base de fosfaceno 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino-2-lambda⁵-5,4-lambda⁵-5-catenadi (P2-^tBu) (2 M en THF) (0,41 ml, 0,82 mmoles) seguido de la adición de isocianato de trimetilsililo (0,11 ml, 0,83 mmoles) a 0°C. Se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se apagó por la adición de ácido clorhídrico acuoso (2M) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar el producto (Compuesto N° 1.23 de la Tabla 27) como un sólido amarillo pálido (64 mg, 28% de rendimiento).

El mismo método se usó con 4-fluorofenilisocianato como reactivo para dar el Compuesto N° 1.22 de la Tabla 27.

Los siguientes compuestos o están comercializados o pueden prepararse con métodos conocidos en la bibliografía y se derivatizaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I4 o el Ejemplo I 45, se oxidaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I21 o el Ejemplo I26, y después se fluoraron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo P21: 8-clorometil-6-flúor-4H-benzo-1,3-dioxina, 3-clorometil-5-metil-isoxazol, bromuro de 5-cloro-2-nitrobencilo (preparado según J. Heterocycl. Chem. (1972), 9(1), 119-22), bromuro de 2,3-difluorobencilo, bromuro de 2,4-difluorobencilo, bromuro de 2,5-difluorobencilo, bromuro de 3,5-difluorobencilo, bromuro de 2-flúor-4-(etoxicarbonil)bencilo (preparado según J. Med. Chem. (1983), 26(9), 1282-93), bromuro de 2-flúor-4-(metoxi-carbonil)bencilo (preparado según J. Med. Chem. (1990), 33(9), 2437-51), bromuro de 2-flúor-6-(trifluorometil)bencilo, bromuro de 2-fenilbencilo y bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo.

Los siguientes compuestos o están comercializados o pueden prepararse con métodos conocidos en la bibliografía y se redujeron usando los métodos descritos en por ejemplo el Ejemplo I2, se bromaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I3, se derivatizaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I4, se oxidaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I21, y después se fluoraron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo P21: 2,2-difluor-benzo-1,3-dioxol-4-carbaldehído y 2-(metilsulfonilo)benzaldehído (preparados según J. Am. Chem. Soc. (1957), 79, 741).

ES 2 338 135 T3

El siguiente compuesto o está comercializado o puede prepararse con métodos conocidos en la bibliografía y se redujo usando los métodos descritos en por ejemplo el Ejemplo I24, se derivatizó usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I28, se oxidó usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I26, y después se fluoró usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo P21: ácido 4-etil-2-metoximetil-tiazol-5-carboxílico (preparado según el documento de patente europea EP 434620).

El siguiente compuesto o está comercializado o puede prepararse con métodos conocidos en la bibliografía y se redujo usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I24, se derivatizó usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I25, se oxidó usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I26, y después se fluoró usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo P21: ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

Los siguientes compuestos o están comercializados o pueden prepararse con métodos conocidos en la bibliografía y se redujeron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I24, se derivatizaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I25, se oxidaron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo I26, y después se fluoraron usando el método descrito en por ejemplo el Ejemplo P21: el éster etílico del ácido 2-cloronicotínico y el éster etílico del ácido 2-metil-6-trifluorometil-nicotínico (preparado según los documentos de patente internacional WO 00/015615 y WO 01/094339).

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

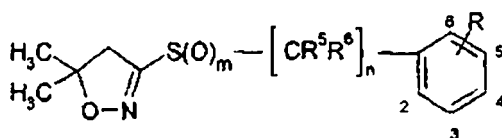


TABLA 27

Compuestos de la fórmula I.3

Nº.	m	R ⁵	R ⁶	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.01	2		-CH ₂ CH ₂ -	1	2,6-F		1,4-1,45 (2H, m, CH ₂), 1,5 (6H, s, Me), 2,08-2,1 (2H, m, CH ₂), 3,0 (2H, s, CH ₂), 6,9-7,0 (2H, m, CH), 7,32-7,4 (1H, m, CH).
1.02	2	H	-CH ₂ C≡CH	1	2,6-F	105-107	1,44 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 1,97 (1H, dd, CH), 2,87 (1H, d, CH ₂), 3,03 (1H, d, CH ₂), 3,28-3,47 (2H, m, CH ₂), 5,17 (1H, dd, CH), 6,98 (2H, m, CH), 7,52 (1H, m, CH).
1.03	2	H	-C ₂ H ₄ OCH ₃	1	2,6-F		1,44 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 2,62 (1H, m, CH ₂), 2,74 (1H, m, CH ₂), 2,84 (1H, d, CH ₂), 3,03 (1H, d, CH ₂), 3,21-3,28 (4H, m, CH ₂ + Me), 3,58 (1H, m, CH ₂), 5,17 (1H, dd, CH), 6,98 (2H, m, CH), 7,49 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.04	2	H	-CH ₂ CH=CF ₂	1	2,6-F	83	1,43 (3H, s, Me), 1,49 (3H, s, Me), 2,85 (1H, d, CH ₂), 3,30 (1H, d, CH ₂), 3,25 (2H, m, CH ₂), 4,11 (1H, m, CH), 4,99 (1H, dd, CH), 6,98 (2H, m, CH), 7,40 (1H, m, CH). ¹⁹ F-NMR (400 MHz, CDCl ₃): -87 (1F, m), -84 (2F, m).
1.05	2	H	-CH ₂ -4F-C ₆ H ₄	1	2,6-F	95	1,42 (3H, s, Me), 1,49 (3H, s, Me), 2,84 (1H, d, CH ₂), 3,03 (1H, d, CH ₂), 3,71 (2H, m, CH ₂), 5,28 (1H, dd, CH), 6,89 (4H, m, CH), 7,11 (2H, m, CH), 7,31 (1H, m, CH)
1.06	2	H	F	1	2,6-F	112	1,56 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,35 (1H, d, CH ₂), 3,45 (1H, d, CH ₂), 6,68 (0,5H, s, CHF), 6,80 (0,5H, s, CHF), 7,03 (2H, m, CH), 7,51 (1H, m, CH) ¹⁹ F-NMR (400 MHz, CDCl ₃): -182 (1F, m), -109 (2F, m).
1.07	2	H	IC	1	2,6-F	128	1,54 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,35 (1H, d, CH ₂), 3,45 (1H, d, CH ₂), 6,4 (1H, s, CH), 7,0 (2H, m, CH), 7,5 (1H, m, CH).
1.08	2	H	-C ₂ H ₄ (CO)O-C ₂ H ₅	1	2,6-F		1,23 (3H, t, Me), 1,45 (3H, s, Me), 1,49 (3H, s, Me), 2,32 (1H, m, CH ₂), 2,49 (1H, m, CH ₂), 2,73 (2H, m, CH ₂), 2,89 (1H, d, CH ₂), 3,06 (1H, d, CH ₂), 4,11 (2H, q, OCH ₂), 5,13 (1H, dd, CH), 6,98 (2H, m, CH), 7,39 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ^s	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.09	2	H	-C ₂ H ₄ CO- C ₂ H ₅	1	2,6-F		1,02 (3H, t, Me), 1,46 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 2,30-2,55 (3H, m, CH ₂), 2,62 (2H, m, CH ₂), 2,72 (1H, m, CH ₂), 2,90 (1H, d, CH ₂), 3,07 (1H, d, CH ₂), 5,15 (1H, dd, CH), 6,98 (2H, m, CH), 7,38 (1H, m, CH).
1.10	2	H	-C ₂ H ₄ - P(O)(OC ₂ H ₅) 2	1	2,6-F		1,31 (6H, m, Me), 1,44 (3H, s, Me), 1,49 (3H, s, Me), 1,78 (2H, m, CH ₂), 2,73 (2H, m, CH ₂), 2,87 (1H, d, CH ₂), 3,03 (1H, d, CH ₂), 4,09 (4H, m, OCH ₂), 5,11 (1H, dd, CH), 6,99 (2H, m, CH), 7,40 (1H, m, CH).
1.11	2	H	-C ₂ H ₄ CON- (CH ₃) ₂	1	2,6-F		1,46 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 2,37 (1H, m, CH ₂), 2,56-2,87 (3H, m, CH ₂), 2,91 (6H, s, Me), 2,93 (1H, d, CH ₂), 3,06 (1H, d, CH ₂), 5,19 (1H, dd, CH), 6,97 (2H, m, CH), 7,37 (1H, m, CH).
1.12	2	H	-C ₂ H ₄ SO ₂ - CH ₃	1	2,6-F	146	1,46 (3H, s, Me), 1,50 (3H, s, Me), 2,85-3,20 (6H, m, CH ₂), 2,96 (3H, s, Me), 5,12 (1H, dd, CH), 7,02 (2H, m, CH), 7,43 (1H, m, CH).
1.13	2		=CH-N(CH ₃) ₂	1	2,6-F		1,45 (6H, s, Me), 2,5-3,2 (6H, sa, Me), 3,0 (2H, s, CH ₂), 6,9 (2H, m, CH), 7,35 (1H, m, CH), 7,6 (1H, s, CH).
1.14	2	-(CO)- OCH ₃	-IC	1	2,6-F		1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,6 (3H, m, Me), 3,15-3,25 (2H, q, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,45 (1H, m, CH).
1.15	2	-CH ₃	IC	1	2,6-F	109	1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,6 (3H, m, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,43 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.16	2	-C ₂ H ₅	IC	1	2,6-F	107	1,2 (3H, t, Me), 1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 1,4-1,5 (1H, m, CH ₂), 3,2 (2H, s, CH ₂), 3,33-3,4 (1H, m, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,43 (1H, m, CH).
1.17	2	-CH ₂ - CH=CF 2	IC	1	2,6-F	113	1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,2-3,25 (3H, m, CH ₂ + CH), 4,0 (1H, dd, CH ₂), 4,2-4,3 (1H, dt, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,48 (1H, m, CH).
1.18	2	-CH ₂ - 4F- C ₆ H ₄	IC	1	2,6-F	121	1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,3 (1H, d, CH ₂), 3,8 (1H, m, CH ₂), 4,7 (1H, m, CH ₂), 6,9-7,0 (4H, m, CH), 7,3 (2H, m, CH), 7,4 (1H, m, CH).
1.19	2	H	Br	1	2,6-F	135	1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,48 (1H, s, CH), 7,0 (2H, m, CH), 7,48 (1H, m, CH).
1.20	2	F	F	1	2,6-F	124	1,57 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,06 (2H, m, CH), 7,58 (1H, m, CH). ¹⁹ F-RMN (400 MHz, CDCl ₃): -107 (2F, m), -96 (2F, m).
1.21	2	F	IC	1	2,6-F	129	1,53 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,19 (2H, m, CH ₂), 7,03 (2H, m, CH), 7,53 (1H, m, CH). ¹⁹ F-NMR (400 MHz, CDCl ₃): -105 (1F, m), -103 (2F, m).
1.22	2	H	-CONH-4F- C ₆ H ₄	1	2,6-F		1,49 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 3,0 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 5,88 (1H, s, CH), 7,03 (4H, m, CH), 7,45 (3H, m, CH), 8,6 (1H, s, NH).

Nº.	m	R ^s	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.23	2	H	-CONH ₂	1	2,6-F	175	1,49 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 2,95 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 5,75 (1H, s, CH), 5,9 (1H, sa, NH ₂), 6,83 (1H, sa, NH ₂), 7,05 (2H, m, CH), 7,5 (1H, m, CH).
1.24	1	H	IC	1	2,6-F		Diastereoisómero A: 1,55 (6H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,3 (1H, d, CH ₂), 5,9 (1H, s, CH), 7,0-7,05 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH) Diastereoisómero B: 1,3 (3H, s, Me), 1,45 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,03 (1H, s, CH), 7,0-7,05 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).
1.25	2	H	I	1	2,6-F	156	1,43 (3H, s, Me), 1,5 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,7 (1H, s, CH), 7,0 (2H, m, CH), 7,43 (1H, m, CH).
1.26	2	Cl	IC	1	2,6-F	126	1,56 (6H, s, Me), 3,30 (2H, s, CH ₂), 7,03 (2H, m, CH), 7,51 (1H, m, CH).
1.27	2	H	-COCH ₃	1	2,6-F	116	1,52 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 2,28 (3H, s, Me), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,4 (1H, d, CH ₂), 5,85 (1H, s, CH), 7,1 (2H, m, CH), 7,5 (1H, t, CH).
1.28	2	H	-CH ₂ -4F-C ₆ H ₄	1	3-CH ₃	111	1,20 (3H, s, Me), 1,35 (3H, s, Me), 2,10 (1H, d, CH ₂), 2,32 (3H, s, Me), 2,80 (1H, d, CH ₂), 3,38 (1H, dd, CH ₂), 3,75 (1H, dd, CH ₂), 4,55 (1H, dd, CH), 6,85 (2H, m, CH), 6,95 (2H, m, CH), 7,15 (3H, m, CH), 7,25 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ⁵	R ⁶	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.29	2	H	-CH ₂ - CH=CF ₂	1	3-CH ₃	94	1,22 (3H, s, Me), 1,37 (3H, s, Me), 2,15 (1H, d, CH ₂), 2,40 (3H, s, Me), 2,75 (1H, d, CH ₂), 2,90 (1H, m, CH ₂), 3,15 (1H, m, CH ₂), 4,10 (1H, m, CH), 4,40 (1H, dd, CH), 7,15-7,35 (4H, m, CH).
1.30	2	H	IC	1	3-CH ₃	102	1,42 (3H, s, Me), 1,50 (3H, s, Me), 2,40 (3H, s, Me), 2,80 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 5,95 (1H, s, CH), 7,30-7,45 (4H, m, CH).
1.31	2	IC	IC	1	3-CH ₃	89	1,50 (6H, s, Me), 2,45 (3H, s, Me), 2,95 (2H, s, CH ₂), 7,30-7,40 (2H, m, CH), 7,70-7,75 (2H, m, CH).
1.32	2	H	IC	1	2-F, 6-Cl	128	1,54 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 6,8 (1H, s, CH), 7,13 (1H, m, CH), 7,33 (1H, d, CH), 7,4 (1H, m, CH).
1.33	1	H	IC diastereoisó- mero A	1	2-F, 6-Cl	100	1,58 (6H, s, Me), 3,05 (1H, d, CH,), 3,3 (1H, d, CH ₂), 6,2 (1H, s, CH), 7,13 (1H, m, CH), 7,3 (1H, d, CH), 7,4 (1H, m, CH).
1.34	1	H	IC diastereoisó- mero B	1	2-F, 6-Cl	100	1,23 (3H, s, Me), 1,425 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂) 3,25 (1H, d, CH ₂), 6,23 (1H, s, CH), 7,1 (1H, m, CH), 7,3 (1H, m, CH), 7,4 (1H, m, CH).
1.35	2	H	-CONH ^c Pr	1	2,6-F	150	0,6 (2H, m, CH ₂), 0,8 (2H, m, CH ₂), 1,5 (6H, s, Me), 2,75-2,8 (1H, m, CH), 3,0 y 3,2 (2H, q, CH ₂), 5,7 (1H, s, CH), 6,8 (1H, sa, NH), 7,0 (2H, t, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.36	2	H	-CON(C ₂ H ₅) ₂	1	2,6-F	144	0,8 (3H, t, Me), 1,1 (3H, t, Me), 1,5 (6H, s, Me), 3,0-3,05 (2H, m, CH ₂), 3,3 (1H, m, CH ₂), 3,4-3,45 (3H, m, CH ₂), 5,9 (1H, s, CH), 7,0-7,05 (2H, t, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).
1.37	2	-CH ₃	Br	1	2,6-F		1,5 (6H, s, Me), 2,825 (3H, m, Me), 3,0 & 3,225 (2H, qa, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,45 (1H, m, CH).
1.38	2	H	-CH(OH)- CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	2,6-F		0,85 (3H, t, Me), 1,25-1,45 (4H, m, CH ₂), 1,48 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 3,03 (1H, d, CH ₂), 3,07 (1H, d, CH ₂), 3,24 (1H, sa, OH), 4,92 (1H, ma, CH), 5,05 (1H, d, CH), 7,0 (2H, m, CH), 7,4 (1H, m, CH).
1.39	2	H	-SO ₂ CH ₂ - C ₆ H ₅	1	2,6-F		1,50 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 3,23 (1H, d, CH ₂), 3,26 (1H, d, CH ₂), 4,5 (1H, d, CH ₂), 5,0 (1H, d, CH ₂), 6,2 (1H, m, CH), 6,98 (1H, m, CH), 7,05 (1H, m, CH), 7,46 (6H, m, CH).
1.40	2	H	-SO ₂ CH ₃	1	2,6-F		1,58 (3H, s, Me), 1,62 (3H, s, Me), 3,22 (1H, d, CH ₂), 3,26 (1H, d, CH ₂), 3,28 (3H, s, Me), 6,38 (1H, s, CH), 7,1 (2H, m, CH), 7,55 (1H, m, CH).
1.41	2	H	-CH(OH)- CH ₂ CH ₃	1	2,6-F		0,95 (3H, t, Me), 1,35 (2H, m, CH ₂), 1,46 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 3,03 (1H, d, CH ₂), 3,06 (1H, d, CH ₂), 3,22 (1H, sa, OH), 4,88 (1H, ma, CH), 5,05 (1H, d, CH), 7,0 (2H, m, CH), 7,4 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.42	2	H	-CH(OSO ₂ -CH ₃)CH ₂ -CH ₂ CH ₃	1	2,6-F		0,85 (3H, t, Me), 1,25 (1H, m, CH ₂), 1,45 (1H, m, CH ₂), 1,49 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 1,6 (1H, m, CH ₂), 2,05 (1H, m, CH ₂), 2,98 (1H, d, CH ₂), 3,01 (1H, d, CH ₂), 3,2 (3H, s, Me), 5,4 (1H, d, CH), 5,8 (1H, m, CH), 7,05 (2H, t, CH), 7,48 (1H, m, CH).
1.43	2		=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃	1	2,6-F		0,92 (3H, t, Me), 1,5 (6H, s, Me), 1,55 (2H, q, CH ₂), 2,1 (2H, q, CH ₂), 3,0 (2H, s, CH ₂), 7,0 (2H, t, CH), 7,4 (1H, m, CH), 7,42 (1H, m, CH).
1.44	2	F	-(CO)O-CH ₂ CH ₃	1	2-NO ₂ ,5-Cl		1,3 (3H, t, Me), 1,53 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,17 (1H, d, CH ₂), 3,28 (1H, d, CH ₂), 4,32-4,42 (2H, m, CH ₂), 7,65 (1H, dd, CH), 7,98 (1H, d, CH), 8,2 (1H, d, CH).
1.45	2		-CCl ₂ CH ₂ -	1	2,6-F		1,45 (3H, s, Me), 1,50 (3H, s, Me), 2,45 (1H, d, CH ₂), 2,95 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 6,95-7,05 (2H, m, CH), 7,45-7,5 (1H, m, CH).
1.46	2		-CH ₂ CH(CH=CH ₂)-	1	2,6-F	117	1,50 (6H, s, Me), 1,55 (1H, m, CH ₂), 2,30 (1H, dd, CH), 2,90 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, m, CH ₂), 5,1 (1H, dd, CH ₂), 5,3-5,35 (2H, m, CH ₂), 6,90-7,00 (2H, m, CH), 7,35-7,45 (1H, m, CH).
1.47	2		-CH ₂ CH[C(CH ₃)=CH ₂]-	1	2,6-F	99	1,48 (3H, s, Me), 1,50 (3H, s, Me), 1,75 (1H, m, CH ₂), 1,8 (3H, s, Me), 2,25 (1H, dd, CH), 2,90 (1H, m, CH ₂), 2,90 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 4,25 (1H, s, CH ₂), 4,75 (1H, s, CH ₂), 6,90-7,00 (2H, m, CH), 7,30-7,40 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^s	R ^s	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.48	2	-CH(NO ₂)CH ₂ -		1	2,6-F		1,45 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,30 (1H, dd, CH ₂), 3,0 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 3,3 (1H, dd, CH ₂), 4,65 (1H, dd, CH(NO ₂)), 7,0 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).
1.49	2	-CCl{(CO)OCH ₃ }CH ₂ -		1	2,6-F		1,45 (3H, s, Me), 1,50 (3H, s, Me), 2,8 (1H, d, CH ₂), 2,95 (1H, d, CH ₂), 3,00 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,65 (3H, s, Me), 6,95-7,05 (2H, m, CH), 7,45-7,5 (1H, m, CH).
1.50	2	Br	Br	1	2,6-F	118	1,55 (6H, s, Me), 3,35 (2H, s, CH ₂), 6,95-7,05 (2H, m, CH), 7,45-7,55 (1H, m, CH).
1.51	2	H	-CH ₂ OCH ₃	1	2,6-F	102	1,50 (6H, s, Me), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,10 (1H, d, CH ₂), 3,4 (3H, s, Me), 4,05 (1H, dd, CH ₂), 4,5 (1H, m, CH ₂), 5,2 (1H, m, CH), 6,95-7,05 (2H, m, CH), 7,45-7,5 (1H, m, CH).
1.52	2	-CH(COPh)CH ₂ -		1	2,6-F	191	1,45 (3H, s, Me), 1,47 (3H, s, Me), 2,3 (1H, dd, CH ₂), 2,45 (1H, dd, CH ₂), 2,85 (1H, d, CH ₂), 2,95 (1H, d, CH ₂), 4,15 (1H, dd, CH), 6,7-6,8 (1H, m, CH), 6,95-7,05 (1H, m, CH), 7,3-7,4 (1H, m, CH), 7,5-7,55 (2H, m, CH), 7,6-7,65 (1H, m, CH), 8,0-8,1 (2H, d, CH).
1.53	2	Cl	Br	1	2,6-F	119	1,55 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,3 (1H, d, CH ₂), 3,35 (1H, d, CH ₂), 7,0-7,08 (2H, m, CH), 7,45-7,55 (1H, m, CH).
1.54	2	H	-CO ^c Pr	1	2,6-F	134	0,95-1,05 (2H, m, CH ₂), 1,2-1,25 (2H, m, CH ₂), 1,5 (6H, s, Me), 1,8-1,9 (1H, m, CH), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,4 (1H, d, CH ₂), 6,0 (1H, s, CH), 7,0-7,1 (2H, m, CH), 7,45-7,55 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.55	2	F	-CH ₃	1	2,6-F	121	1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,35 (3H, dt, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,22 (1H, d, CH ₂), 6,95-7,0 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).
1.56	2	H	-CONH-CH ₂ CHF ₂	1	2,6-F	142	1,5 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 3,0 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,6-3,8 (2H, m, CH ₂), 5,1 (1H, sa, NH), 5,8 (1H, s, CH), 5,9 (1H, t, CH), 7,0-7,1 (2H, m, CH), 7,42-7,52 (1H, m, CH).
1.57	2	H	-COCHF ₂	1	2,6-F		Forma enólica: 1,3 (6H, s, Me), 2,9 (2H, s, CH ₂), 5,5 (1H, t, CHF ₂), 6,8 (2H, t, CH), 7,2 (1H, m, CH).
1.58	2	IC	-C{O(CO)-CH ₃ }=CH ₂	1	2,6-F		1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,1 (3H, s, Me), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,3 (1H, d, CH ₂), 5,6 (1H, d, CH ₂), 6,02 (1H, d, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,48 (1H, m, CH).
1.59	2	H	-COCH ₂ O-CH ₃	1	2,6-F		1,52 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,28 (3H, s, Me), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,35 (1H, d, CH ₂), 4,1 (2H, s, CH ₂), 6,1 (1H, s, CH), 7,05 (2H, t, CH), 7,5 (1H, m, CH).
1.60	2	H	-COCH ₂ Cl	1	2,6-F		Forma enólica: 1,52 (6H, s, Me), 3,14 (2H, s, CH ₂), 3,15 (1H, sa, OH), 3,99 (2H, s, CH ₂), 6,98 (2H, m, CH), 7,35 (1H, m, CH).
1.61	2	F	I	1	2,6-F		1,5 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 3,06 (1H, d, CH ₂), 3,16 (1H, d, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,5 (1H, m, CH).
1.62	2	F	-C{O(CO)-CH ₃ }=CH ₂	1	2,6-F		1,495 (3H, s, Me), 1,505 (s, 3H, Me), 2,14 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 5,59 (1H, m, CH ₂), 5,79 (1H, m, CH ₂), 7,0 (2H, m, CH), 7,48 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.63	2	F	Br	1	2,6-F		1,52 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,12 (1H, d, CH ₂), 3,21 (1H, d, CH ₂), 7,02 (2H, m, CH), 7,52 (1H, m, CH).
1.64	2	H	-CH ₂ SO ₂ CH ₃	1	2,6-F		1,45 (3H, s, Me), 1,50 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 2,95 (3H, s, Me), 3,05 (1H, d, CH ₂), 4,05-4,2 (2H, m, CH ₂), 5,4-5,5 (1H, m, CH), 7,0-7,05 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).
1.65	2	F	F	1	2-CF ₃		1,575 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,75 (2H, m, CH), 7,925 (2H, m, CH).
1.66	2	F	F	1	2-OCHF ₂		1,55 (6H, s, Me), 3,19 (2H, s, CH ₂), 6,5 (1H, m, CH), 7,35 (1H, d, CH), 7,4 (1H, m, CH), 7,65 (1H, m, CH), 7,7 (1H, d, CH).
1.67	2	F	F	1	2-OCF ₃		1,55 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,45 (2H, m, CH), 7,7 (1H, m, CH), 7,75 (1H, d, CH).
1.68	2	H	F	1	2-OCF ₃		1,52 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,17 (1H, d, CH ₂), 6,82 (1H, d, CH), 7,35-7,45 (2H, m, CH), 7,55-7,62 (1H, m, CH), 7,78 (1H, d, CH).
1.69	2	F	F	1	2-SOCF ₃		1,6 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,85 (2H, m, CH), 7,975 (1H, m, CH), 8,45 (1H, d, CH).
1.70	2	F	F	1	2-SCF ₃		1,6 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,85 (2H, m, CH), 7,975 (1H, m, CH), 8,45 (1H, d, CH).
1.71	2	F	IC	1	2-CN		1,55 (3H, s, Me), 1,6 (3H, s, Me), 3,21 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 7,725 (1H, m, CH), 7,8 (1H, m, CH), 7,9 (1H, d, CH), 7,965 (1H, d, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.72	2	F	F	1	2-CN		1,6 (6H, s, Me), 3,3 (2H, s, CH ₂), 7,825 (2H, m, CH), 7,925 (2H, m, CH).
1.73	2	F	IC	1	2-F		1,55 (3H, s, Me), 1,6 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 7,25 (1H, m, CH), 7,325 (1H, m, CH), 7,6 (1H, m, CH), 7,725 (1H, m, CH).
1.74	2	F	IC	1	2-CH ₃		1,525 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,675 (3H, d, Me), 2,925 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 7,325 (1H, d, CH), 7,375 (1H, m, CH), 7,475 (1H, m, CH), 7,75 (1H, d, CH).
1.75	2	F	IC	1	H		1,525 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 3,15 (1H, d, CH ₂), 7,55-7,65 (3H, m, CH), 7,8 (2H, d, CH).
1.76	2	F	F	1	3,5-OCH ₃		1,575 (6H, s, Me), 3,125 (2H, s, CH ₂), 3,85 (6H, s, Me), 6,7 (1H, s, CH), 6,8 (2H, s, CH).
1.77	2	F	F	1	H		1,525 (6H, s, Me), 3,125 (2H, s, CH ₂), 7,55 (2H, m, CH), 7,65 (1H, m, CH), 7,7 (2H, m, CH).
1.78	2	H	Br	1	2-OCHF ₂		1,4 (3H, s, Me), 1,5 (3H, s, Me), 2,85 (1H, d, CH ₂), 3,15 (1H, d, CH ₂), 6,55 (1H, t, CH), 6,55 (1H, s, CH), 7,2 (1H, d, CH), 7,3-7,4 (1H, m, CH), 7,45-7,5 (1H, m, CH), 7,95 (1H, d, CH).
1.79	2	H	Br	1	2-CF ₃		1,42 (3H, s, Me), 1,5 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 3,15 (1H, d, CH ₂), 6,45 (1H, s, CH), 7,55-7,6 (1H, m, CH), 7,7-7,75 (2H, m, CH), 8,22 (1H, d, CH).

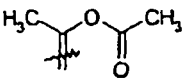
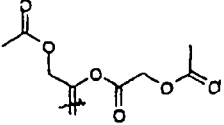
ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.80	2	H	Br	1	2-F, 6-CF ₃		1,55 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 6,7 (1H, s, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH), 7,58-7,65 (2H, m, CH).
1.81	2	H	Br	1	H		1,32 (3H, s, Me), 1,45 (3H, s, Me), 2,5 (1H, d, CH ₂), 3,0 (1H, d, CH ₂), 6,05 (1H, s, CH), 7,4-7,5 (3H, m, CH), 7,6-7,65 (2H, m, CH).
1.82	2	H	Br	1	2-F		1,4 (3H, s, Me), 1,5 (3H, s, Me), 2,8 (1H, d, CH ₂), 3,1 (1H, d, CH ₂), 6,42 (1H, s, CH), 7,1 (1H, t, CH), 7,27 (1H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH), 7,85 (1H, m, CH).
1.83	2	H	Br	1	2-CN		1,45 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,02 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,4 (1H, s, CH), 7,55-7,6 (1H, m, CH), 7,7-7,8 (2H, m, CH), 8,1 (1H, d, CH).
1.84	2	H	Br	1	3,5-OCH ₃		1,35 (3H, s, Me), 1,45 (3H, s, Me), 2,5 (1H, d, CH ₂), 3,0 (1H, d, CH ₂), 3,8 (6H, s, Me), 5,9 (1H, s, CH), 6,5 (1H, s, CH), 7,73 (2H, s, CH).
1.85	2	H	-SCF ₃	1	2,6-F		1,49 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 3,01 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 6,04 (1H, s, CH), 7,04 (2H, m, CH), 7,49 (1H, m, CH).
1.86	2	H	-CH ₂ (1-pirazolilo)	1	2,6-F		1,43 (3H, s, Me), 1,47 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 2,95 (1H, d, CH ₂), 4,95 (1H, dd, CH ₂), 5,30 (1H, dd, CH ₂), 5,72 (1H, dd, CH), 6,15 (1H, t, CH), 6,95-7,0 (2H, m, CH), 7,35-7,4 (1H, m, CH), 7,45 (1H, d, CH), 7,5 (1H, d, CH).

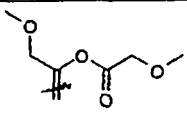
ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^s	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.87	2	H	-CH ₂ (1-imidazolilo)	1	2,6-F		1,45 (3H, s, Me), 1,5 (3H, s, Me), 2,9 (1H, d, CH ₂), 3,0 (1H, d, CH ₂), 2,98 (1H, d, CH ₂), 4,90 (1H, dd, CH ₂), 5,05 (1H, dd, CH), 5,55 (1H, dd, CH), 6,9 (1H, s, CH), 6,95-7,05 (2H, m, CH), 7,35-7,45 (1H, m, CH), 7,5 (1H, s, CH).
1.88	2	H	-CH ₂ (1-indazolilo)	1	2,6-F		1,25 (3H, s, Me), 1,3 (3H, s, Me), 2,8 (1H, d, CH ₂), 2,85 (1H, d, CH ₂), 5,20 (1H, dd, CH ₂), 5,58 (1H, dd, CH ₂), 5,95 (1H, dd, CH), 6,95-7,0 (2H, m, CH), 7,0-7,1 (1H, m, CH), 7,25-7,3 (1H, m, CH), 7,30-7,40 (1H, m, CH), 7,6-7,7 (2H, m, CH), 8,0 (1H, s, CH).
1.89	2	H	-CH ₂ (4,5-dihidropirazol-1-ilo)	1	2,6-F		1,43 (3H, s, Me), 1,46 (3H, s, Me), 2,55-2,7 (2H, m, CH ₂), 2,9 (1H, dd, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,10 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, dd, CH ₂), 3,62 (1H, dd, CH ₂), 4,2 (1H, dd, CH ₂), 5,53 (1H, dd, CH), 6,83 (1H, s, CH), 6,95-7,0 (2H, m, CH), 7,30-7,40 (1H, m, CH).
1.90	2	H	-CH ₂ (1,2,4-triazol-1-ilo)	1	2,6-F		1,45 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 2,90 (1H, d, CH ₂), 2,98 (1H, d, CH ₂), 5,10 (1H, dd, CH ₂), 5,33 (1H, dd, CH ₂), 5,72 (1H, dd, CH), 6,95-7,2 (2H, m, CH), 7,35-7,45 (1H, m, CH), 7,9 (1H, s, CH), 8,15 (1H, s, CH).
1.91	2	H	IC	1	2-F,6-CF ₃		1,55 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 6,61 (1H, s, CH), 7,45 (1H, m, CH), 7,625 (2H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.92	2	F	F	1	2-CH ₃		1,6 (6H, s, Me), 2,65 (3H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,35-7,4 (2H, m, CH), 7,5-7,55 (1H, m, CH), 7,65 (1H, d, CH).
1.93	2	H	F	1	2-CH ₃		1,58 (3H, s, Me), 1,60 (3H, s, Me), 2,55 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,73 (1H, d, CH), 7,32 (1H, m, CH), 7,4 (1H, m, CH), 7,45 (1H, m, CH), 7,66 (1H, d, CH).
1.94	2	F	F	1	2-F		1,55 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,2-7,25 (1H, m, CH), 7,3-7,35 (1H, m, CH), 7,6-7,7 (2H, m, CH).
1.95	2	F	IC	1	2-CF ₃		1,5 (3H, s, Me), 1,58 (3H, s, Me), 3,08 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 7,65-7,75 (2H, d, CH), 7,9 (1H, d, CH), 8,1 (1H, d, CH).
1.96	2	F	IC	1	3,5-OCH ₃		1,45 (3H, s, Me), 1,5 (3H, s, Me), 2,8 (1H, d, CH ₂), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,8 (6H, s, Me), 6,6 (1H, s, CH), 6,82 (2H, s, CH).
1.97	2	F	IC	1	2-SOCF ₃		1,6 (3H, s, Me), 1,61 (3H, s, Me), 3,16 (1H, d, CH ₂), 3,3 (1H, d, CH ₂), 7,87 (1H, m, CH), 7,94 (1H, m, CH), 7,95 (1H, m, CH), 8,49 (1H, d, CH).
1.98	2			1	2,6-F		1,5 (6H, s, Me), 2,1 (3H, s, Me), 2,3 (3H, s, Me), 3,05 (2H, s, CH ₂), 7,0-7,05 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).
1.99	2			1	2,6-F		1,55 (6H, s, Me), 2,05 (3H, s, Me), 2,2 (3H, s, Me), 3,05 (2H, s, CH ₂), 4,7 (2H, s, CH ₂), 4,88 (2H, s, CH ₂), 7,0-7,05 (2H, m, CH), 7,4-7,5 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ^s	R ^s	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.100	2			1	2,6-F		1,5 (6H, s, Me), 3,05 (2H, s, CH ₂), 3,25 (3H, s, Me), 3,55 (3H, s, Me), 4,15(2H, s, CH ₂), 4,35 (2H, s, CH ₂), 7,0-7,05 (2H, m, CH), 7,45-7,5 (1H, m, CH).
1.101	2	H	Br	1	2-OCH ₃		1,32 (3H, s, Me), 1,43 (3H, s, Me), 2,52 (1H, d, CH ₂), 3,04 (1H, d, CH ₂), 3,88 (3H, s, Me), 6,73 (1H, s, CH), 6,91 (1H, d, CH), 7,07 (1H, t, CH), 7,42 (1H, m, CH), 7,85 (1H, m, CH).
1.102	2	H	Br	1	2,6-F,3-CH ₃		1,50 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 2,28 (3H, s, Me), 3,08 (1H, d, CH ₂), 3,21 (1H, d, CH ₂), 6,47 (1H, s, CH), 6,92 (1H, m, CH), 7,29 (1H, m, CH).
1.103	2	H	Br	1	2,3-OCH ₂ -OCH ₂ -5-F		1,43 (3H, s, Me), 1,49 (3 H, s, Me), 2,83 (1H, d, CH ₂), 3,14 (1H, d, CH ₂), 4,88 (2H, m, CH ₂), 5,29 (2H, m, CH ₂), 6,55 (1H, s, CH), 6,81 (1H, m, CH), 7,45 (1H, m, CH).
1.104	2	H	F	1	2-OCH ₃		1,51 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,10 (2H, s, CH ₂), 3,90 (3H, s, Me), 6,97 (1H, d, CH), 6,99 (1H, d, CH), 7,08 (1H, t, CH), 7,49 (1H, t, CH), 7,62 (1H, d, CH).
1.105	2	H	F	1	2,6-F,3-CH ₃		1,54 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me), 2,28 (3H, m, CH ₂), 6,72 (1H, s, Me), 3,21 (2H, dd, CH), 6,93 (1H, m, CH), 7,34 (1H, m, CH).
1.106	2	H	F	1	2,3-OCH ₂ -OCH ₂ -5-F		1,53 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,14 (2H, dd, CH ₂), 4,90 (2H, dd, CH ₂), 5,29 (2H, m, CH ₂), 6,85 (1H, d, CH), 6,87 (1H, m, CH), 7,24 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^s	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.107	2	F	F	1	2-OCH ₃		1,54 (6H, s, Me), 3,14 (2H, s, Me), 3,90 (3H, m, CH ₂), 7,06 (2H, m, CH), 7,56 (2H, m, CH).
1.108	2	F	F	1	2,6-F,3-CH ₃		1,56 (6H, s, Me), 2,29 (3H, s, Me), 3,19 (2H, s, CH ₂), 6,95 (1H, m, CH), 7,42 (1H, m, CH).
1.109	2	F	F	1	2,3-OCH ₂ -OCH ₂ -5-F		1,55 (6H, s, Me), 3,16 (2H, s, CH ₂), 4,93 (2H, s, CH ₂), 5,27 (2H, s, CH ₂), 6,95 (1H, m, CH), 7,19 (1H, m, CH).
1.110	2	H	F	1	2-O(SO ₂)-CH ₃		1,52 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,09 (1H, d, CH ₂), 3,16 (1H, d, CH ₂), 3,30 (3H, s, Me), 6,83 (1H, d, CH), 7,46 (1H, m, CH), 7,59 (2H, d, CH), 7,75 (1H, d, CH).
1.111	2	F	F	1	2-O(SO ₂)-CH ₃		1,55 (6H, s, Me), 3,12 (2H, s, CH ₂), 3,31 (3H, s, Me), 7,46 (1H, m, CH), 7,69 (2H, m, CH), 7,72 (1H, d, CH).
1.112	2	H	F	1	OCH ₂ C=CH		1,50 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 2,55 (1H, t, CH), 3,09 (2H, s, CH ₂), 4,76 (1H, dd, CH ₂), 4,82 (1H, dd, CH ₂), 6,96 (1H, d, CH), 7,13 (2H, m, CH), 7,50 (1H, t, CH), 7,63 (1H, d, CH).
1.113	2	H	CF ₃	1	2,6-F		1,52 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,05-3,25 (2H, m, CH ₂), 5,9-6,1 (1H, m, CH), 6,95-7,15 (2H, m, CH), 7,4-7,6 (1H, m, CH).
1.114	2	F	F	1	2,5-F	77-79	1,57 (6H, s, Me), 3,19 (2H, s, CH ₂), 7,1-7,25 (1H, m, CH), 7,3-7,45 (2H, m, CH).
1.115	2	F	F	1	3,5-F	108-110	1,61 (6H, s, Me), 3,21 (2H, s, CH ₂), 7,1-7,2 (1H, m, CH), 7,25-7,4 (2H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.116	2	F	F	1	2,3-F	106	1,57 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,28 (1H, m, CH), 7,4-7,5 (2H, m, CH).
1.117	2	F	F	1	2-fenilo	89	1,52 (3H, s, Me), 1,61 (3H, s, Me), 3,03 (2H, s, CH ₂), 7,35-7,45 (6H, m, CH), 7,58 (1H, t, CH), 7,65 (1H, t, CH), 7,85 (1H, d, CH).
1.118	2	F	F	1	2,4-F	92	1,55 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 6,98 (1H, t, CH), 7,06 (1H, t, CH), 7,65 (1H, q, CH)
1.119	2	F	F	1	2-F,4-CO ₂ CH ₃	90-95	1,56 (6H, s, Me), 3,19 (2H, s, CH ₂), 3,97 (3H, s, Me), 7,7-7,8 (1H, m, CH), 7,85-7,93 (1H, m, CH), 7,95-8,05 (1H, m, CH).
1.120	2	F	F	1	2-F,4-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	99-101	1,41 (3H, t, Me), 1,56 (6H, s, Me), 3,19 (2H, s, CH ₂), 4,41 (2H, q, CH ₂), 7,72 (1H, m, CH), 7,85 (1H, m, CH), 7,99 (1H, m, CH).
1.121	2	H	IC	1	2F,4-CO ₂ CH ₃	148-151	1,50 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 3,08 (1H, d, CH ₂), 3,14 (1H, d, CH ₂), 3,95 (3H, s, Me), 6,43 (1H, s, CH), 7,81 (1H, m, CH), 7,89 (1H, m, CH), 7,95 (1H, m, CH).
1.122	2	H	IC	1	2F,4-CO ₂ -CH ₂ CH ₃	112-114	1,41 (3H, t, Me), 1,50 (3H, m, Me), 1,54 (3H, m, Me), 3,08 (1H, m, CH ₂), 3,14 (1H, m, CH ₂), 4,41 (2H, q, CH ₂), 6,43 (1H, s, CH), 7,81 (1H, m, CH), 7,89 (1H, m, CH), 7,95 (1H, m, CH).
1.123	2	H	IC	1	3,5-F	154-156	1,49 (3H, m, Me), 1,53 (3H, m, Me), 3,05 (1H, m, CH ₂), 3,10 (1H, m, CH ₂), 5,96 (1H, s, CH), 6,96 (1H, m, CH), 7,19 (2H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^s	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.124	2	H	IC	1	2,5-F	132-134	1,50 (3H, m, Me), 1,54 (3H, m, Me), 3,08 (1H, m, CH ₂), 3,13 (1H, m, CH ₂), 6,37 (1H, s, CH), 7,17 (2H, m, CH), 7,51 (1H, m, CH).
1.125	2	F	IC	1	3,5-F	109-111	1,54 (6H, m, Me), 3,07 (1H, m, CH ₂), 3,16 (1H, m, CH ₂), 7,04 (1H, m, CH), 7,2-7,35 (2H, m, CH).
1.126	2	F	IC	1	2,5-F	103-105	1,50 (3H, m, Me), 1,60 (3H, m, Me), 3,05-3,3 (2H, m, CH ₂), 7,18 (1H, m, CH), 7,28 (1H, m, CH), 7,41 (1H, m, CH).
1.127	2	F	IC	1	2-F,4-CO ₂ CH ₃	125-127	1,50-1,60 (6H, m, Me), 3,05-3,3 (2H, m, CH ₂), 3,96 (3H, s, Me), 7,76 (1H, m, CH), 7,86 (1H, m, CH), 7,96 (1H, m, CH).
1.128	2	F	IC	1	2-F,4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	91-93	1,41 (3H, t, Me), 1,50-1,75 (6H, m, Me), 3,05-3,3 (2H, m, CH ₂), 4,41 (2H, q, CH ₂), 7,78 (1H, m, CH), 7,86 (1H, m, CH), 7,94 (1H, m, CH).
1.129	2	H	IC	1	2-fenilo		1,4 (3H, s, Me), 1,45 (3H, s, Me), 2,82 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 6,18 (1H, s, CH), 7,3-7,5 (8H, m, CH), 8,0 (1H, m, CH).
1.130	2	H	IC	1	2,4-F		1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,07 (1H, d, CH ₂), 3,15 (1H, d, CH ₂), 6,32 (1H, s, CH), 6,9 (1H, dt, CH), 7,02 (1H, t, CH), 7,8 (1H, q, CH).
1.131	2	H	IC	1	2,3-F		1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,43 (1H, s, CH), 7,25-7,4 (2H, m, CH), 7,6 (1H, t, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^s	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.132	2	H	Br	1	2,3-F	115-116	1,55 (3H, s, Me), 1,60 (3H, s, Me), 2,97 (1H, d, CH ₂), 3,1 (1H, d, CH ₂), 6,47 (1H, s, CH), 7,2-7,4 (2H, m, CH), 7,7 (1H, t, CH).
1.133	2	F	IC	1	2,4-F	102-103	1,52 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,12 (1H, d, CH ₂), 3,22 (1H, d, CH ₂), 6,95 (1H, dt, CH), 7,05 (1H, t, CH), 7,7 (1H, m, CH).
1.134	2	H	Br	1	3,5-F	155-157	1,43 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 2,88 (1H, d, CH ₂), 3,10 (1H, d, CH ₂), 6,00 (s, 1H, CH), 6,93 (1H, m, CH), 7,1-7,3 (2H, m, CH).
1.135	2	H	Br	1	2,5-F	135-138	1,44 (3H, m, Me), 1,51 (3H, m, Me), 2,85-3,0 (1H, m, CH ₂), 3,1-3,25 (1H, m, CH ₂), 6,93 (1H, s, CH), 7,05-7,2 (2H, m, CH), 7,57 (1H, m, CH).
1.136	2	H	Br	1	2-F,4-CO ₂ CH ₃	162-167	1,44 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 2,94 (1H, d, CH ₂), 3,12 (1H, d, CH ₂), 3,95 (3H, s, Me), 6,45 (1H, s, CH), 7, (1H, m, CH), 7,94 (2H, m, CH).
1.137	2	H	Br	1	2F,4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	127-129	1,40 (3H, t, Me), 1,44 (3H, m, Me), 1,51 (3H, m, Me), 2,95 (1H, d, CH ₂), 3,12 (1H, d, CH ₂), 4,40 (2H, q, CH ₂), 6,45 (1H, s, CH), 7,77 (1H, m, CH), 7,94 (2H, m, CH).
1.138	2	Me	F	1	H	91-93	1,37 (3H, s, Me), 1,40 (3H, s, Me), 2,2 (3H, d, Me), 2,52 (2H, d, CH ₂), 2,92 (2H, d, CH ₂), 7,45-7,55 (3H, m, CH), 7,6-7,7 (2H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.139	1	H	CF ₃	1	2,6-F		1,50 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 2,90 (1H, d, CH ₂), 3,16 (1H, d, CH ₂), 3,56 (1H, m, CH), 7,06 (2H, m, CH), 7,48 (1H, m, CH).
1.140	1	mezcla de H y CF ₃	mezcla de CF ₃ y H	1	2,6-F		1,07 (2H, s, Me), 1,4-1,7 (4H, m, Me), 2,7-2,9 (1H, m, CH ₂), 3,1-3,3 (1H, m, CH ₂), 5,02 (0,5H, m, CH), 5,36 (0,5H, m, CH), 7,02 (2H, m, CH), 7,45 (1H, m, CH).
1.141	2	H	IC	1	2-OCH ₃	126-127	1,41 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 2,76 (1H, d, CH ₂), 3,08 (1H, d, CH ₂), 3,89 (3H, s, Me), 6,70 (1H, s, CH), 6,95 (1H, d, CH), 7,08 (1H, t, CH), 7,44 (1H, t, CH), 7,77 (1H, d, CH).
1.142	2	F	IC	1	2-OCH ₃		1,50 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 3,01 (1H, d, CH ₂), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,91 (3H, s, Me), 7,05 (2H, m, CH), 7,52 (1H, t, CH), 7,61 (1H, d, CH).
1.143	2	H	IC	1	2-OCF ₃		1,48 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,00 (1H, d, CH ₂), 3,14 (1H, d, CH ₂), 6,45 (1H, s, CH), 7,35 (1H, d, CH), 7,44 (1H, t, CH), 7,55 (1H, t, CH), 7,93 (1H, d, CH).
1.144	2	F	IC	1	2-OCF ₃		1,52 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,10 (1H, d, CH ₂), 3,21 (1H, d, CH ₂), 7,43 (2H, m, CH), 7,63 (1H, t, CH), 7,84 (1H, d, CH).
1.145	2	H	IC	1	2,6-F,3-CH ₃		1,53 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 2,28 (3H, s, Me), 3,19 (2H, q, CH ₂), 6,42 (1H, s, CH), 6,92 (1H, t, CH), 7,31 (1H, q, CH).
1.146	2	F	IC	1	2,6-F,3-CH ₃	103-104	1,53 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,28 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,23 (1H, d, CH ₂), 6,93 (1H, t, CH), 7,38 (1H, m, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ^a	R ^b	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
1.147	2	H	IC	1	2,3-OCH ₂ -OCH ₂ -5-F	136-137	1,49 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 2,98 (1H, d, CH ₂), 3,15 (1H, d, CH ₂), 4,89 (2H, s, CH ₂), 5,30 (2H, s, CH ₂), 6,52 (1H, s, CH), 6,83 (1H, dd, CH), 7,38 (1H, dd, CH).
1.148	2	IC	F	1	2,3-F		1,57 (6H, s, Me), 3,12 (1H, d, CH ₂), 3,22 (1H, d, CH ₂), 7,28 (1H, m, CH), 7,38-7,5 (2H, m, CH).
1.149	2	IC	F	1	2-fenilo		1,42 (3H, s, Me), 1,48 (3H, s, Me), 2,88 (1H, dd, CH ₂), 3,05 (1H, dd, CH ₂), 7,20-7,45 (6H, m, CH), 7,50 (2H, m, CH), 7,90 (1H, d, CH).
1.150	2	H	Br	1	2,4-F	86-88	1,45 (3H, s, Me), 1,52 (3H, s, Me), 2,90 (2H, dd, CH ₂), 6,38 (1H, s, CH), 6,90 (1H, dt, CH), 7,05 (1H, t, CH), 7,88 (1H, q, CH).
1.151	2	H	Br	1	2-fenilo	120-122	1,34 (3H, s, Me), 1,43 (3H, s, Me), 2,62 (1H, d, CH ₂), 3,00 (1H, d, CH ₂), 6,2 (1H, s, CH), 7,3-7,5 (8H, m, CH), 8,1 (1H, m, CH).
1.152	2	F	F	1	2,3-OCF ₂ O-		1,57 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 7,26 (1H, m, CH), 7,4 (2H, m, CH).

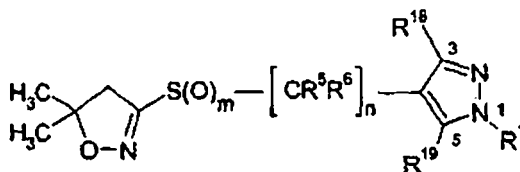
Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; m = multiplete; d = doblete dd = doble doblete; t = triplete q = cuarteto; dt = doble triplete; sa = singlete ancho; ma = multiplete ancho; qa = cuarteto ancho.

ES 2 338 135 T3

TABLA 28

Compuestos de la fórmula 1.4



Nº.	m	R ⁵	R ⁶	n	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
2.01	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃	103	1,5 (6H, s, Me), 3,15 (2H, s, CH ₂), 3,85 (3H, s, Me), 4,68 (2H, q, CH ₂).
2.02	2	H	F	1	CH ₃	CF ₃	IC	116	1,55 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 4,0 (3H, s, Me), 6,55 (1H, d, CH).
2.03	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	IC		1,55 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 4,0 (3H, s, Me).
2.04	2	H	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,52 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,85 (3H, s, Me), 4,7-4,82 (2H, m, CH ₂), 6,2 (1H, s, CH).
2.05	2	H	IC	1	CH ₃	CF ₃	IC	98	1,55 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 3,95 (3H, s, Me), 6,2 (1H, s, CH).
2.06	2	H	-COCHF ₂	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,4 (3H, s, Me), 1,45 (3H, s, Me), 2,95 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,75 (3H, s, Me), 4,7 (2H, q, CH ₂), 5,95 (1H, t, CH).
2.07	2	H	-CO ^t Pr	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,02 (2H, m, CH ₂), 1,2 (2H, m, CH ₂), 1,49 (3H, s, Me), 1,51 (3H, s, Me), 1,87 (1H, m, CH), 3,14 (1H, d, CH ₂), 3,31 (1H, d, CH ₂), 3,87 (3H, s, Me), 4,54 (1H, m, CH ₂), 4,68 (1H, m, CH ₂), 5,9 (1H, s, CH).

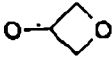
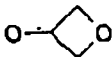
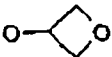
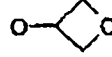
ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ⁵	R ⁶	n	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
2.08	2	H	-COCH ₃	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		Mezcla de tautómeros ceto-enólicos relación 1:1. Señales de la cetona: 1,45 (3H, s, Me), 1,5 (3 H, s, Me), 1,9 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 3,8 (3H, s, Me), 4,5-4,75 (2H, m, CH ₂), 5,7 (1H, s, CH). señales del enol: 1,53 (6H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 3,0 (3H, s, CH ₂ + OH), 3,85 (3H, s, Me), 4,7-4,75 (2H, m, CH ₂).
2.09	2	Br	Br	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,57 (6H, s, Me), 3,4 (2H, s, CH ₂), 3,88 (3H, s, Me), 4,7 (2H, q, CH ₂).
2.10	2	H	Br	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,5 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,1 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 3,83 (3H, s, Me), 4,7-4,9 (2H, m, CH ₂), 6,22 (1H, s, CH).
2.11	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCHF ₂		1,55 (6H, s, Me), 3,18 (2H, s, CH ₂), 3,9 (3H, s, Me), 6,8 (1H, dd, CH).
2.12	2	F	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃	107-109	1,5 (3H, s, Me), 1,53 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,85 (3H, s, Me), 4,52-4,62 (1H, m, CH ₂), 4,8-4,9 (1H, m, CH ₂).
2.13	2	IC	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,55 (6H, s, Me), 3,3 (2H, s, CH ₂), 3,85 (3H, s, Me), 4,7 (2H, q, CH ₂).
2.14	2	F	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCHF ₂		1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,9 (3H, s, Me), 6,9 (1H, t, CH).
2.15	2	IC	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCHF ₂		1,55 (6H, s, Me), 3,3 (2H, s, CH ₂), 3,9 (3H, s, Me), 6,95 (1H, t, CH).

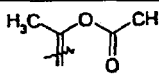
ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
2.16	2	H	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCHF ₂		1,55 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 3,9 (3H, s, Me), 6,2 (1H, s, CH), 6,95 (1H, dd, CH).
2.17	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	97-98	1,48 (3H, t, Me), 1,55 (6H, s, Me), 3,16 (2H, s, CH ₂), 3,81 (3H, s, Me), 4,36 (2H, q, CH ₂).
2.18	2	IC	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	98-100	1,50 (3H, t, Me), 1,55 (6H, s, Me), 3,28 (2H, s, CH ₂), 3,82 (3H, s, Me), 4,32 (2H, q, CH ₂).
2.19	2	H	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CH ₃		1,53 (3H, t, Me), 1,55 (6H, s, Me), 3,15 (2H, dd, CH ₂), 3,80 (3H, s, Me), 4,36 (2H, q, CH ₂), 6,15 (1H, s, CH).
2.20	2	F	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	94-95	1,50 (3H, t, Me), 1,53 (6H, s, Me), 3,17 (2H, d, CH ₂), 3,82 (3H, s, Me), 4,29 (1H, m, CH), 4,38 (1H, m, CH).
2.21	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CHF ₂	82-84	1,56 (6H, s, Me), 3,16 (2H, s, CH ₂), 3,85 (3H, s, Me), 4,50 (2H, dt, CH ₂), 6,10 (1H, tt, CH).
2.22	2	H	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,53 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 3,12 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 3,83 (3H, s, Me), 4,5-4,6 (1H, m, CH ₂), 4,8-4,9 (1H, m, CH ₂), 6,6 (1H, d, CH).
2.23	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₃		1,55 (6H, s, Me), 3,16 (2H, s, CH ₂), 3,82 (3H, s, Me), 4,11 (3H, s, Me).
2.24	2	H	F	1	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,54 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me), 2,31 (3H, s, Me), 3,16 (2H, dd, CH ₂), 3,70 (3H, s, Me), 4,45-4,55 (1H, m, CH ₂), 4,65-4,75 (1H, m, CH ₂), 6,32 (1H, d, CH).

ES 2 338 135 T3

N°.	m	R ^a	R ^b	n	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
2.25	2	H	F	1	CH ₃	CF ₃	-OCHF ₂		1,55 (6H, s, Me) 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 3,9 (3H, s, Me), 6,55 (1H, d, CH), 6,8 (1H, t, CH).
2.26	2	H	IC	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₃		1,52 (6H, s, Me), 3,17 (2H, dd, CH ₂), 3,82 (3H, s, Me), 4,11 (3H, s, Me), 6,14 (1H, s, CH).
2.27	2	H	F	1	CH ₃	CF ₃		105-107	1,54 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 3,14 (2H, q, CH ₂), 3,82 (3H, s, Me), 4,73-4,78 (2H, m, CH ₂), 4,84-4,98 (2H, m, CH ₂), 5,42-5,51 (1H, m, CH), 6,50 (1H, d, CH).
2.28	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃			1,55 (6H, s, Me), 3,14 (2H, s, CH ₂), 3,81 (3H, s, Me), 4,82-4,88 (2H, m, CH ₂), 4,92-4,98 (2H, m, CH ₂), 5,36-5,44 (1H, m, CH).
2.29	2	H	IC	1	CH ₃	CF ₃			1,53 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 3,14 (2H, s, CH ₂), 3,78 (3H, s, Me), 4,84-4,98 (4H, m, CH ₂), 5,40-5,46 (1H, m, CH), 6,12 (1H, s, CH).
2.30	2	IC	IC	1	CH ₃	CF ₃			1,55 (6H, s, Me), 3,26 (2H, s, CH ₂), 3,74 (3H, s, Me), 4,95 (4H, d, CH ₂), 5,24-5,31 (1H, m, CH).
2.31	2	H	IC	1.	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,53 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,36 (3H, s, Me), 3,17 (2H, q, CH ₂), 3,70 (3H, s, Me), 4,53-4,71 (2H, m, CH ₂), 5,93 (1H, s, CH).

ES 2 338 135 T3

Nº.	m	R ⁵	R ⁶	n	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
2.32	2			1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,50(6H, s, Me), 2,1 (3H, s, Me), 2,3 (3H, s, Me), 2,97 (1H, d, CH ₂), 3,05 (1H, d, CH ₂), 3,8 (3H, s, Me), 4,7 (1H, m, CH ₂), 4,79 (1H, m, CH ₂).
2.33	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	H	102-104	1,55 (6H, s, Me), 3,17 (2H, s, CH ₂), 4,03 (3H, s, Me), 7,94 (1H, s, CH).
2.34	2	F	F	1	CH ₃	- OC HF ₂	CF ₃		1,57 (6H, s, Me), 3,18 (2H, s, CH ₂), 4,0 (3H, s, Me), 6,93 (1H, t, J = 75 Hz, CH).
2.35	1	H	CF ₃	1	CH ₃	CF ₃	-OCH ₂ CF ₃		1,49 (6H, s, Me), 2,7-2,9 (1H, m, CH ₂), 2,9-3,2 (1H, m, CH ₂), 3,88 (3H, s, Me), 4,48 (1H, m, CH ₂), 4,71 (1H, m, CH ₂), 5,16 (1H, m, CH).
2.36	2	F	F	1	CH ₃	CF ₃	SO ^t Pr		1,40 (3H, s, Me), 1,42 (3H, s, Me), 1,56 (6H, s, Me), 3,2 (2H, s, CH ₂), 3,70 (1H, hepteto, CH), 4,32 (3H, s, Me).

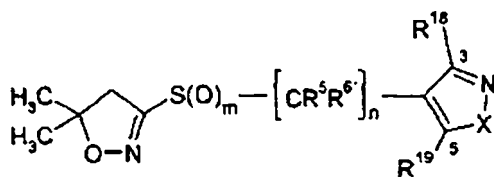
Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; m = multiplete; d = doblete dd = doble doblete; t = triplete; tt = triple triplete; q = cuarteto; dt = doble triplete.

ES 2 338 135 T3

TABLA 29

Compuestos de la fórmula 1.5



Nº.	m	R ^a	R ^b	n	X	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
3.01	2	H	F	1	S	CH ₃	CN		1,58 (3H, s, Me), 1,6 (3H, s, Me), 2,7 (3H, s, Me), 3,21 (1H, d, CH ₂), 3,29 (1H, d, CH ₂), 6,65 (1H, d, CH).
3.02	2	F	F	1	S	CH ₃	CN		1,6 (6H, s, Me), 2,78 (3H, s, Me), 3,24 (2H, s, CH ₂).
3.03	2	H	IC	1	0	CH ₃	CH ₃	137	1,51 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,4 (3H, s, Me), 2,57 (3H, s, Me), 3,075 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 5,9 (1H, s, CH).
3.04	2	IC	IC	1	0	CH ₃	CH ₃	108	1,575 (6H, s, Me), 2,5 (3H, s, Me), 2,7 (3H, s, Me), 3,25 (2H, s, CH ₂).
3.05	2	H	IC	1	0	CH ₃	^c Pr	125	1,175 (2H, m, CH ₂), 1,225 (2H, m, CH ₂), 1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,23 (1H, m, CH), 2,4 (3H, s, Me), 3,025 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,0 (1H, s, CH).
3.06	2	IC	IC	1	0	CH ₃	^c Pr	72	1,15 (2H, m, CH ₂), 1,3 (2H, m, CH ₂), 1,575 (6H, s, Me), 2,475 (3H, s, Me), 2,6 (1H, m, CH), 3,235 (2H, s, CH ₂).
3.07	2	H	IC	1	0	^c Pr	CH ₃	159	1,025 (2H, m, CH ₂), 1,075 (2H, m, CH ₂), 1,5 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 1,91 (1H, m, CH), 2,58 (3H, s, Me), 3,06 (1H, d, CH ₂), 3,2 (1H, d, CH ₂), 6,025 (1H, s, CH).

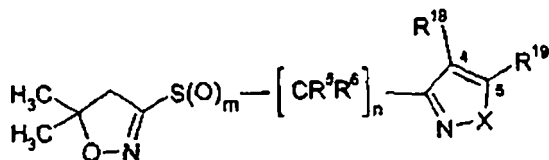
Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; m = multiplete; d = doblete.

ES 2 338 135 T3

TABLA 30

Compuestos de la fórmula 1.6



Nº.	m	R ⁵	R ⁶	n	X	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
4.01	2	F	IC	1	O	H	CH ₃		1,535 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 2,51 (3H, s, Me), 3,11(1H, d, CH ₂), 3,19 (1H, d, CH ₂), 6,4 (1H, s, CH).
4.02	2	H	F	1	O	H	CH ₃	106	1,54 (3H, s, Me), 1,55 (3H, s, Me), 2,5 (3H, s, Me), 3,11 (1H, d, CH ₂), 3,175 (1H, d, CH), 6,4 (1H, s, CH), 6,52 (1H, d, CH).
4.03	2	F	F	1	O	H	CH ₃	91	1,55 (6H, s, Me), 2,55 (3H, s, Me), 3,15 (2H, s, CH ₂), 6,4(1H, s, CH).
4.04	2	H	F	1	N-CH ₃	CF ₃	H	117-118	1,55 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me), 3,17 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 4,01 (3H, s, Me), 6,51 (1H, d, J = 44Hz, CH), 7,77 (1H, s, CH).
4.05	2	F	F	1	N-CH ₃	CF ₃	H	101-103	1,56 (6H, s, Me), 3,19 (2H, s, CH ₂), 4,03 (3H, s, Me), 7,81 (1H, s, CH).

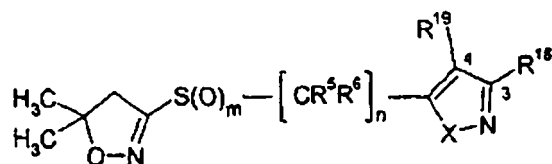
Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; d = doblete.

ES 2 338 135 T3

TABLA 31

Compuestos de la fórmula 1.7



N°.	m	R ⁵	R ⁶	n	X	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
5.01	2	H	IC	1	O	OCH ₃	H		1,53 (3H, s, Me), 1,54 (3H, s, Me), 3,06 (1H, d, CH ₂), 3,13(1H, d, CH ₂), 4,0 (3H, s, Me), 6,04 (1H, s, CH), 6,39 (1H, s, CH).
5.02	2	IC	IC	1	O	OCH ₃	H	118	1,55 (6H, s, Me), 3,11 (2H, s, CH ₂), 4,01 (3H, s, Me), 6,49 (1H, s, CH).
5.04	2	F	F	1	O	OCH ₃	H		1,57 (6H, s, Me), 3,14 (2H, s, CH ₂), 4,05 (3H, s, Me), 6,55 (1H, s, CH).
5.05	2	F	IC	1	O	OCH ₃	H		1,55 (3H, s, Me), 1,56 (3H, s, Me), 3,09 (1H, d, CH ₂), 3,175 (1H, d, CH ₂), 4,01 (3H, s, Me), 6,49 (1H, s, CH).
5.06	2	F	F	1	O	Br	CH ₃	70-75	3,14 (2H, s, CH ₂), 2,23 (3H, t, J=1,9 Hz, Me), 1,57 (6H, s, Me).

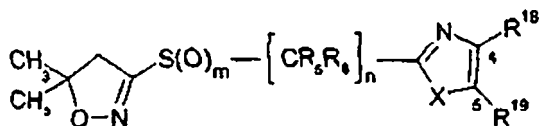
Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; d = doblete.

ES 2 338 135 T3

TABLA 32

Compuestos de la fórmula 1.8



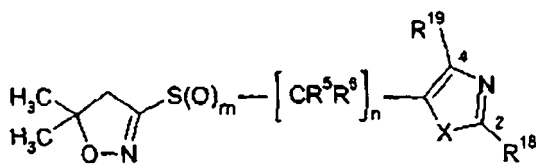
Nº.	m	R ⁵	R ⁶	n	X	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
6.01	2	F	F	1	N-CH ₃	H	H		1,54 (6H, s, Me), 3,14 (2H, s, CH ₂), 3,94 (3H, m, Me), 7,13 (1H, d, CH), 7,28 (1H, d, CH).

Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; m = multiplete; d = doblete.

TABLA 33

Compuestos de la fórmula 1.9



No.	m	R ⁵	R ⁶	n	X	R ¹⁸	R ¹⁹	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
7.01	2	F	F	1	S	CF ₃	-OC ₂ H ₅	95-97	1,47 (3H, t, Me), 1,55 (6H, s, Me), 3,16 (2H, s, CH ₂), 4,59(2H, q, CH ₂).
7.02	2	F	F	1	S	C ₂ H ₅	-CH ₂ OCH ₃		1,35 (3H, t, Me), 1,60 (6H, s, Me), 2,98 (2H, q, CH ₂), 3,20 (2H, s, CH ₂), 3,58 (3H, s, Me), 4,77 (2H, s, CH ₂).

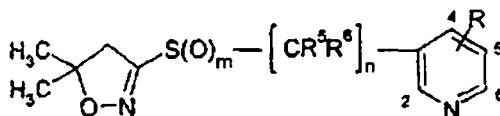
Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; t = triplete q = cuarteto;

ES 2 338 135 T3

TABLA 34

Compuestos de la fórmula 1.10



No.	m	R ⁵	R ⁶	n	R	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃):
8.01	2	H	IC	1	2-Cl		1,54 (6H, s, Me), 3,06 (1H, d, CH ₂), 3,18 (1H, d, CH ₂), 6,64 (1H, s, CH), 7,42 (1H, dd, CH), 8,24 (1H, dd, CH), 8,52 (1H, dd, CH).
8.02	2	H	F	1	2-Cl		1,56 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,16 (1H, d, CH ₂), 3,20 (1H, d, CH ₂), 6,98 (1H, s, CH), 7,43 (1H, dd, CH), 8,08 (1H, dd, CH), 8,57 (1H, dd, CH).
8.03	2	IC	F	1	2-Cl		1,54 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,25 (1H, d, CH ₂), 7,43 (1H, dd, CH), 8,20 (1H, dd, CH), 8,58 (1H, dd, CH).
8.04	2	F	F	1	2-Cl		1,58 (6H, s, Me), 3,21 (2H, s, CH ₂), 7,46 (1H, dd, CH), 8,07 (1H, dd, CH), 8,64 (1H, dd, CH).
8.05	2	H	F	1	2-Me,6-CF ₃		1,56 (3H, s, Me), 1,58 (3H, s, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,22 (1H, d, CH ₂), 6,78 (1H, d, CH), 7,68 (1H, d, CH), 8,10 (1H, d, CH).
8.06	2	H	IC	1	2-Me,6-CF ₃		1,52 (3H, s, Me), 1,57 (3H, s, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,12 (1H, d, CH ₂), 3,20 (1H, d, CH ₂), 6,40 (1H, s, CH), 7,67 (1H, d, CH), 8,26 (1H, d, CH).
8.07	2	F	F	1	2-Me,6-CF ₃		1,59 (6H, s, Me), 2,92 (3H, t, Me), 3,21 (2H, s, CH ₂), 7,68 (1H, d, CH), 8,10 (1H, d, CH).
8.08	2	IC	F	1	2-Me,6-CF ₃		1,57 (3H, s, Me), 1,58 (3H, s, Me), 2,93 (3H, d, Me), 3,15 (1H, d, CH ₂), 3,26 (1H, d, CH ₂), 7,67 (1H, d, CH), 8,21 (1H, d, CH).

Abreviaturas

Me = metilo; s = singlete; d = doblete dd = doble doblete;

Ejemplos biológicos**Ejemplo B1**5 *Acción herbicida*

Se sembraron en bandejas de semillas plantas de ensayo monocotiledóneas y dicotiledóneas en suelo estándar. Inmediatamente después de la siembra (pre-emergente) o después de 8 a 9 días de cultivo (post-emergente), se aplicaron los compuestos de ensayo por medio de la pulverización de una solución acuosa derivada de la formulación del ingrediente activo técnico en 0,6 ml de acetona y 45 ml de solución de formulación que contenía 10,6% de Emulsogen EL (CAS RN 61791-12-6), 42,2% de N-metilpirrolidona, 42,2% del éter monometílico de dipropilenglicol (CAS RN 34590-94-8) y 0,2% de X-77 (CAS RN 11097-66-8). Las plantas de ensayo se cultivaron entonces en un invernadero en condiciones óptimas. Después de una duración del ensayo de 3 semanas (post-emergente) o 4 semanas (pre-emergente), se evaluó el ensayo (10 = daño total a la planta, 0 = ningún daño a la planta).

TABLA B1a

Aplicación post-emergente

Nº de Comp.	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Abutilon	Amaranthus
1.02	250	7	10	6	5	0	9
1.03	250	-	9	6	5	0	9
1.07	250	7	7	5	2	5	3
1.14	250	3	0	3	3	4	-
1.19	250	5	5	6	2	6	5
1.20	250	6	0	6	5	7	3
1.21	250	7	9	7	5	7	-
1.24	250	6	6	6	-	-	-
1.25	250	3	3	4	4	5	-
1.26	250	5	3	4	-	4	-

ES 2 338 135 T3

	N° de Comp.	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Abutilon	Amaranthus
5	1.27	250	3	5	2	4	4	-
	1.31	250	0	7	1	7	3	-
10	1.34	250	6	8	5	3	3	5
	1.53	250	7	7	7	2	5	7
	1.55	250	7	5	6	3	5	3
15	1.61	250	6	4	7	3	3	0
	1.62	250	6	8	7	5	4	2
20	1.63	250	7	7	7	4	4	3
	1.65	250	5	7	8	2	2	0
	1.66	250	7	5	8	5	8	5
25	1.67	250	5	3	-	4	4	3
	1.69	250	7	5	8	5	4	3
30	1.70	250	7	5	8	5	5	2
	1.71	250	3	0	8	2	0	5
35	1.72	250	8	7	7	0	3	8
	1.74	250	3	5	8	3	0	0
	1.75	250	5	5	8	4	5	3
40	1.76	250	5	5	-	5	5	3
	1.77	250	6	5	8	3	5	0
45	1.80	250	7	5	8	5	4	0
	1.83	250	7	7	9	3	5	5
50	1.92	250	7	5	8	7	5	3
	1.93	250	3	8	7	2	3	7
	1.94	250	8	7	8	0	5	7
55	1.95	250	3	7	8	2	0	0
	1.96	250	3	5	8	2	5	0
60	1.97	250	7	5	8	0	4	5
	1.102	250	4	5	8	2	0	0
	1.104	250	7	7	8	2	3	0
65	1.105	250	4	5	8	7	2	5

ES 2 338 135 T3

	Nº de [g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Abutilon	Amaranthus	
5	1.107	250	5	7	8	5	4	0
	1.108	250	5	5	8	8	7	8
10	1.109	250	3	5	6	2	6	5
	1.113	250	7	3	8	4	2	0
	1.114	250	8	3	8	2	3	3
15	1.115	250	7	8	8	0	2	5
	1.116	250	7	7	8	0	5	5
20	1.117	250	6	5	7	6	4	7
	1.118	250	7	5	8	3	5	3
	1.119	250	7	7	3	4	3	5
25	1.120	250	4	3	8	0	7	0
	1.125	250	5	7	8	3	0	0
30	1.126	250	5	5	8	5	3	0
	1.128	250	3	7	4	0	2	5
35	1.132	250	5	8	8	0	3	3
	1.133	250	5	7	8	4	0	5
	1.142	250	5	7	8	3	0	0
40	1.143	250	6	7	7	2	3	7
	1.144	250	7	7	8	5	3	3
45	1.146	250	6	5	8	2	5	3
	1.147	250	0	8	7	0	2	3
50	1.148	250	8	8	8	2	0	7
	1.149	250	3	5	5	5	4	4
55	2.01	250	5	5	7	6	8	5
	2.03	250	7	7	7	6	7	0
	2.04	250	6	8	4	6	7	4
60	2.05	250	0	7	3	3	4	0
	2.09	250	7	8	8	2	7	7
	2.10	250	5	7	6	4	6	8
65	2.11	250	7	7	7	7	7	5

ES 2 338 135 T3

Nº de Comp.	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Abutilon	Amaranthus
2.12	250	7	7	6	6	6	0
2.13	250	8	7	5	7	6	7
2.14	250	4	7	7	7	7	8
2.15	250	4	2	6	4	4	0
2.16	250	8	0	4	7	7	8
8.01	250	0	3	0	3	3	0
8.02	250	3	3	6	3	2	0
8.03	250	4	6	7	0	4	0
8.04	250	2	3	50	0	3	50

TABLA B1b

Aplicación pre-emergente

Nº de Comp.	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Amaranthus
1.01	250	8	8	7	0	2
1.02	250	3	6	-	0	-
1.04	250	2	5	7	0	0
1.06	250	9	10	5	7	10
1.07	250	10	10	10	7	8
1.14	250	9	9	9	6	8
1.15	250	8	10	9	0	10
1.16	250	4	5	4	0	0
1.19	250	10	10	10	6	10
1.20	250	10	10	10	9	10
1.21	250	10	10	10	9	10
1.23	250	7	10	4	0	7
1.24	250	7	10	8	4	8
1.25	250	10	10	10	3	10
1.26	250	10	10	9	4	10
1.27	250	5	9	4	2	7
1.29	250	7	7	3	0	2
1.30	250	9	10	9	2	0

ES 2 338 135 T3

	N°	de	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Amaranthus
	Comp.							
5	1.31		250	7	9	9	0	0
	1.33		250	7	10	8	0	0
10	1.34		250	10	10	9	7	9
	1.37		250	9	9	9	5	0
	1.39		250	3	7	7	0	3
15	1.46		250	3	5	6	0	3
	1.50		250	10	10	9	7	10
20	1.51		250	8	9	9	0	8
	1.53		250	10	10	10	5	9
	1.54		250	8	8	8	0	0
25	1.55		250	10	10	10	5	9
	1.57		250	8	10	8	6	9
30	1.58		250	7	9	8	3	5
	1.60		250	9	10	9	0	7
35	1.61		250	10	10	10	7	10
	1.62		250	10	10	9	8	10
	1.63		250	10	10	10	8	10
40	1.65		250	10	10	10	8	10
	1.66		250	10	10	10	9	10
45	1.67		250	10	10	10	9	10
	1.69		250	10	10	10	4	5
	1.70		250	10	10	10	8	10
50	1.71		250	9	10	9	5	10
	1.72		250	10	10	10	6	10
55	1.73		250	10	10	10	8	10
	1.74		250	9	10	9	7	5
60	1.75		250	10	10	10	7	10
	1.76		250	8	10	9	3	9
	1.77		250	10	10	10	7	10
65	1.78		250	10	10	10	2	10

ES 2 338 135 T3

	Nº de Comp.	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Amaranthus
5	1.79	250	10	10	10	6	8
	1.80	250	10	10	10	9	10
10	1.81	250	5	8	6	0	9
	1.82	250	9	10	9	0	10
	1.83	250	9	10	9	0	9
15	1.84	250	9	10	9	0	10
	1.87	250	7	5	7	0	3
20	1.90	250	0	0	4	5	4
	1.91	250	9		10	10	3
	1.92	250	10	10	10	8	10
25	1.93	250	10	10	10	6	8
	1.94	250	10	10	10	8	10
30	1.95	250	10	10	10	7	7
	1.96	250	10	10	10	4	9
	1.97	250	9	10	10	0	8
35	1.98	250	9	9	8	4	7
	1.101	250	8	8	8	0	9
40	1.102	250	9	10	10	2	8
	1.103	250	5	9	9	0	3
45	1.104	250	8	10	9	3	0
	1.105	250	10	10	8	7	10
	1.106	250	6	8	7	0	3
50	1.107	250	10	9	7	0	9
	1.108	250	10	10	10	9	10
55	1.109	250	9	10	10	0	10
	1.113	250	10	10	9	0	8
60	1.114	250	10	10	10	9	10
	1.115	250	10	10	10	8	10
	1.116	250	10	10	10	7	10
65	1.117	250	8	10	10	4	9

ES 2 338 135 T3

	N° de	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Amaranthus
	Comp.						
5	1.118	250	10	10	10	8	10
	1.120	250	0	8	6	5	8
	1.125	250	10	10	10	7	10
10	1.126	250	10	10	10	8	10
	1.132	250	10	10	10	4	10
15	1.133	250	10	10	10	6	10
	1.134	250	9	10	10	0	5
20	1.135	250	9	10	10	0	7
	1.139	250	7	0	8	0	0
	1.141	250	9	9	9	0	5
25	1.143	250	10	10	10	7	7
	1.144	250	10	10	10	8	10
30	1.145	250	10	10	10	7	10
	1.146	250	10	10	10	5	8
	1.147	250	9	10	10	0	5
35	1.148	250	10	10	10	6	10
	1.150	250	9	10	10	0	6
40	1.151	250	7	8	0	4	5
	2.01	250	10	10	10	9	10
45	2.03	250	10	10	10	8	10
	2.04	250	10	10	10	8	10
	2.05	250	10	10	9	8	5
50	2.06	250	7	8	8	3	7
	2.08	250	-	9	2	2	4
55	2.09	250	10	10	10	8	10
	2.10	250	10	10	10	8	10
60	2.11	250	10	10	10	9	10
	2.12	250	10	10	10	8	10
	2.13	250	10	10	10	7	10
65	2.14	250	10	10	10	9	10

ES 2 338 135 T3

N° de Comp.	[g/ha]	Setaria	Panicum	Digitaria	Sida	Amaranthus
2.15	250	10	10	10	8	10
2.16	250	10	10	10	7	10
2.17	250	8	8	8	5	10
2.21	250	10	10	10	8	10
2.23	250	9	8	7	3	8
2.24	250	10	-	10	5	10
2.32	250	4	7	4	0	7
2.35	250	5	9	10	0	10
3.01	250	7	10	8	0	7
3.02	250	10	10	10	0	7
3.03	250	10	10	9	0	7
3.04	250	9	10	9	0	3
3.07	250	8	-	9	2	4
4.01	250	8 -	8	8	8	8
4.02	250	7	10	8	0	10
4.03	250	10	-	10	7	9
5.01	250	8	-	8	2	0
5.03	250	9	-	-	2	10
8.01	250	5	8	8	0	5
8.02	250	8	10	9	0	7
8.03	250	8	10	10	6	8
8.04	250	10	10	10	3	10

Ejemplo B2

55 Acción herbicida

Se sembraron plantas de ensayo monocotiledóneas y dicotiledóneas en suelo estándar esterilizado en bandejas de semillas cada una con 96 celdas. Después de 1 día de cultivo (pre-emergente) o después de 8 a 9 días de cultivo (post-emergente) en condiciones controladas en una cámara climática (cultivo a 17/23°C; 13 horas de luz; 50-60% de humedad; después de la aplicación a 19/24°C), se trataron las plantas con una solución acuosa de pulverización de 1000 mg/l del ingrediente activo usado (proporción de aplicación: 500 g/l; incluyendo 10% de DMSO como disolvente). Las plantas se cultivaron en una cámara climatizada hasta la evaluación del ensayo (10 = daño total a la planta, 0 = ningún daño a la planta) después de 9 o 13 días.

ES 2 338 135 T3

TABLA B2a

Aplicación post-emergente

Nº de Comp.	[g/ha]	Agrostis	Poa	Setaria	Amaranthus
1.06	1000	8	8	7	8
1.07	1000	8	8	7	7
1.32	1000	8	8	6	6
1.34	1000	8	8	8	5

TABLA B2b

Aplicación pre-emergente

Nº de Comp.	[g/ha]	Digitaria	Agrostis	Poa	Setaria
1.01	1000	9	10	10	9
1.02	1000	9	8	5	9
1.06	1000	10	10	10	10
1.07	1000	10	10	10	10
1.08	1000	8	7	9	3
1.14	1000	9	10	10	10
1.15	1000	9	2	10	9
1.19	1000	9	10	10	9
1.20	1000	10	10	10	10
1.21	1000	10	10	10	9
1.23	1000	8	10	10	8
1.24	1000	10	10	10	9
1.25	1000	9	10	10	8
1.26	1000	10	10	10	9
1.27	1000	9	10	9	9
1.29	1000	9	10	8	4
1.30	1000	10	10	10	10
1.31	1000	9	9	9	10
1.37	1000	9	10	10	9
1.39	1000	5	10	10	3
1.45	1000	8	7	10	6
1.48	1000	9	10	10	8

ES 2 338 135 T3

Nº de Comp.	[g/ha]	Digitaria	Agrostis	Poa	Setaria
1.59	1000	8	9	10	9
1.100	1000	7	5	9	3
2.02	1000	9	10	10	10

Ejemplo E1

Prueba protectora pre-emergente en el maíz

Se sembraron las plantas de ensayo en bandejas de semillas en condiciones de invernadero. Se usó tierra estándar como el sustrato de cultivo. En estado pre-emergente, se aplicaron los herbicidas tanto solos como en una mezcla con los agentes protectores a la superficie del suelo. La aplicación se llevó a cabo con una suspensión acuosa de las sustancias de ensayo, preparada a partir de un polvo humectable (WP) al 25% (Ejemplo F3, b según el documento de patente internacional WO 97/34485) o a partir de una concentrado emulsionable (EC) (Ejemplo F8 según el documento de patente internacional WO 97/34485), a fin de conseguir un equivalente en el campo de 200 l/ha. Los ensayos se evaluaron después de 14 días (100% = plantas completamente muertas; 0% = ninguna acción fitotóxica en las plantas).

TABLA E1

Acción de los productos protectores en uso pre-emergente en el maíz (Marista)

Comp. 1.07	Comp. 1.07	Comp. 1.07	Comp. 1.07
Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total
400 200 [g/ha]	400 200 [g/ha]	400 200 [g/ha]	400 200 [g/ha]
	Benoxacor	Dicloromida	Furilazol
	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Concentrado emulsionable 250 granulado activo/l	Polvo humectable al 5% Peso componente activo/Peso total
	100 50 [g/ha]	100 50 [g/ha]	100 50 [g/ha]
27.5 20 [%]	5 0 [%]	0 0 [%]	0 0 [%]

Comp. 2.04	Comp. 2.04	Comp. 2.04	Comp. 2.04
Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total
200 100 [g/ha]	200 100 [g/ha]	200 100 [g/ha]	200 100 [g/ha]
	Benoxacor	Dicloromida	Furilazol

ES 2 338 135 T3

	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Concentrado emulsionable 250 granulado activo/l	Polvo humectable al 5% Peso componente activo/Peso total
	50 25 [g/ha]	50 25 [g/ha]	50 25 [g/ha]
15 10 [%]	2,5 0 [%]	5 5 [%]	0 0 [%]

TABLA E2

Acción de los productos protectores en uso pre-emergente en el maíz (Lorenzo)

Comp. 1.07	Comp. 1.07	Comp. 1.07	Comp. 1.07
Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total
400 200 [g/ha]	400 200 [g/ha]	400 200 [g/ha]	400 200 [g/ha]
	Benoxacor	Dicloromida	Furilazol
	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Concentrado emulsionable 250 granulado activo/l	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total
	100 50 [g/ha]	100 50 [g/ha]	100 50 [g/ha]
30 2,5 [%]	0 0 [%]	2,5 0 [%]	0 0 [%]

Comp. 2.04	Comp. 2.04	Comp. 2.04	Comp. 2.04
Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total
200 100 [g/ha]	200 100 [g/ha]	200 100 [g/ha]	200 100 [g/ha]
	Benoxacor	Dicloromida	Furilazol
	Polvo humectable al 25% Peso componente activo/Peso total	Concentrado emulsionable 250 granulado activo/l	Polvo humectable al 5% Peso componente activo/Peso total
	50 25 [g/ha]	50 25 [g/ha]	50 25 [g/ha]
17,5 2,5 [%]	0 0 [%]	7,5 0 [%]	2,5 0 [%]

Las sustancias de ensayo mostraron buenos resultados. Se obtuvieron los mismos resultados cuando se formularon los compuestos de la fórmula I de acuerdo con los otros ejemplos del documento de patente internacional WO 97/34485.

ES 2 338 135 T3

Ejemplo F1

Prueba protectora post-emergente en el maíz

- 5 Se sembraron las plantas de ensayo en recipientes en condiciones de invernadero. Se usó tierra estándar como el sustrato de cultivo. En el estadio de crecimiento del maíz de una hoja (GS 11), se aplicaron los herbicidas al suelo y a la superficie de la hoja, tanto solos como en mezclas con los agentes protectores. La aplicación se llevó a cabo con una suspensión acuosa de las sustancias de ensayo, preparada a partir de un polvo humectable al 25% (Ejemplo F3, b según el documento de patente internacional WO 97/34485) o a partir de una suspensión concentrada (Ejemplo F8
10 según el documento de patente internacional WO 97/34485), a fin de conseguir un equivalente en el campo de 200 l/ha. Los ensayos se evaluaron después de 28 días (100% = plantas completamente muertas; 0% = ninguna acción fitotóxica en las plantas).

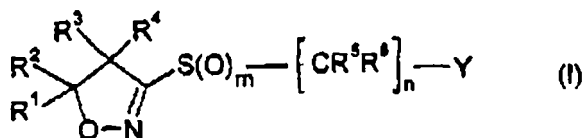
15 TABLA FI

Acción de los compuestos protectores en uso post-emergente en el maíz (Marista II)

Comp. 2.10	Comp. 2.10
Polvo humectable al 25%	Polvo humectable al 25%
Peso componente activo/Peso total	Peso componente activo/Peso total
150 75 37.5	150 75 37,5 [g/ha]
[g/ha]	Benoxacor
	Polvo humectable al 25%
	Peso componente activo/Peso total
	37,5 19 9,5 [g/ha]
75 50 20[%]	10 0 0 [%]

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈ o cicloalquiloC₃-C₈-alquiloC₁-C₃, o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anilloC₃-C₇,

R³ y R⁴ son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquiloC₁-C₁₀, haloalquiloC₁-C₁₀, cicloalquiloC₃-C₈-alquiloC₁-C₁₀, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₁₀ o cicloalquiloC₃-C₈, o

R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anilloC₃-C₇,

o

R¹ con R³ o R⁴ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anilloC₅-C₈, o

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

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro ciclopropilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, hidroximetilo, metoximetilo, metiltiometo, metilsulfinilmetilo, metilsulfonilmetilo, vinilo, difluorovinilo, diclorovinilo, etinilo, propargilo, acetilo, trifluoroacetilo, metoxicarboniletilo, nitro, formilo, bromo, cloro, flúor, yodo, azida, trimetilsililo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, cianometilo, cianoetilo, -CH₂CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂P(O)(OCH₃)₂, -CH₂CH₂P(O)(OC₂H₅)₂, -CH₂CH₂COCH₃, -CH₂CH₂COCH₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₂H₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂NO₂, mercapto, feniltio, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, bencilsulfonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, fenoxi, benciloxi, -CONH-SO₂-CH₃, -CONH-SO₂-CF₃, -NHCO-CH₃, -NHCO-CF₃, -OCO-CH₃, -OCO-CF₃, -OCO-fenilo, -OCONH-CH₃, -OCONH-CH₂CF₃, -OCONH-fenilo, -CONH₂, -CONHCH₃ o -CON(CH₃)₂, y R⁶ puede adicionalmente ser hidrógeno, ciano, metilo, etilo, isopropilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

m es 0, 1 o 2,

n es 1, 2 o 3,

Y es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 1,3-dioxalanilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, benzoisotienilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftihidrinilo, benzotriazinilo, purinilo, pteridinilo o indolizínilo, cuyos anillos pueden ser sustituidos con flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciclopropilo, metilo, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, ciano, nitro, metoxicarbonilo, -CONH₂ o con carboxilo, y a los N-óxidos, sales e isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula I.

2. Un compuesto de la fórmula I en donde

R¹ y R² son ambos alquiloC₁-C₁₀;

R³ y R⁴ son ambos hidrógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro haloalquiloC₁-C₆, hidroxialquiloC₁-C₆, pirazolil-CH₂-, 4,5-dihidropirazolil-CH₂-, triazolil-CH₂-, imidazolil-CH₂-, indazolil-CH₂-, alquenoC₂-C₆, alquenoC₂-C₆, haloalquenoC₂-C₆, alquiloC₁-C₆carbonilo, alquenoC₂-C₆, alquiloC₁-C₆carbonilo, haloalquiloC₁-C₆carbonilo, cicloalquiloC₃-C₆carbonilo, o alcoxiC₁-C₆alquiloC₁-C₆carbonilo, o R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro halógeno, alquilo

ES 2 338 135 T3

C₁-C₆carbonilo-alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₆carbonilo-alquiloC₁-C₂, alquiloC₁-C₆aminocarbonilo-alquiloC₁-C₂, di-alquiloC₁-C₆aminocarbonilo-alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₂, alquiloC₁-C₂-P(O)(OalquiloC₁-C₆)₂, o

R₅ y R₆ son cada uno independientemente del otro alquiloC₁-C₆tio, haloalquiloC₁-C₆tio, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alquiloC₁-C₆sulfonilo-alquiloC₁-C₆, alquiloC₁-C₆-sulfoniloxi-alquiloC₁-C₆, bencilsulfonilo o bencilsulfonilo sustituido con de uno a tres halógenos, o

R₅ y R₆ son cada uno independientemente del otro bencilo o bencilo sustituido con de uno a tres halógenos, o

R₅ y R₆ son cada uno independientemente del otro -CONR⁷R⁸ en donde R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente del otro hidrógeno, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, fenilo o fenilo sustituido con haloalquiloC₁-C₆, nitro, ciano o con halógeno, y R⁶ puede adicionalmente ser hidrógeno, ciano, alquiloC₁-C₆ o alcoxiC₁-C₆carbonilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de 3 a 10 eslabones el cual está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alquiloC₁-C₆, alquenoC₂-C₆, alcoxiC₁-C₆carbonilo, halógeno, nitro, o fenilcarbonilo, o

R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo de fórmula C=CR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ y R¹¹ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquiloC₁-C₆, -NH(alquiloC₁-C₆), -N(alquiloC₁-C₆)₂, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₂, alquiloC₁-C₆-carboniloxi, alquiloC₁-C₆carboniloxi-alquiloC₁-C₂, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₂carboniloxi o alquiloC₁-C₆carboniloxi-alquiloC₁-C₂carboniloxi;

m es, 1 o 2,

n es 1;

Y es fenilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆carbonilo, nitro, ciano, halógeno, alquiloC₁-C₆tio, haloalquiloC₁-C₆tio, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alcoxiC₁-C₆, haloalcoxiC₁-C₆, alquenoC₂-C₆-oxi, alquenoC₂-C₆-oxi, alquiloC₁-C₆sulfoniloxi, haloalquiloC₁-C₆sulfoniloxi, fenilo o fenilo sustituido con haloalquiloC₁-C₆, nitro, ciano o con halógeno, o

Y es un heterociclo de 5- a 10-eslabones que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆-alquiloC₁-C₆, ciano, halógeno, alquiloC₁-C₆sulfonilo, haloalquiloC₁-C₆sulfonilo, alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆ en donde uno de los grupos CH₂ está opcionalmente reemplazado con un átomo de oxígeno, o haloalcoxiC₁-C₆;

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

40

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente del otro hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C₃- o C₄-,

R³ y R⁴ son cada uno independientemente del otro hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo C₃- o C₄- o

R¹ con R³ o R⁴ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅ o C₆, o

R² con R³ o R⁴ y junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo C₅- o C₆-.

55

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 3, en donde R¹ y R² son ambos alquiloC₁-C₁₀.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 o 3 o 4, en donde R³ y R⁴ son ambos hidrógeno.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente del otro flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, 1-acetiloxi-eten-1-ilo, bencilsulfonilo, carbamoilo, cloroacetilo, N-ciclopropil-carbamoilo, ciclopropilcarbonilo, N,N-dietil-carbamoilo, 2-dietilfosfonato-et-1-ilo, difluoroacetilo, N-(2,2-difluoroetil)-carbamoilo, 1,1-difluoroprop-1-en-3-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilmetilo, 2-(N,N-dimetil-carbamoyl)-et-1-ilo, 2-etoxicarbonil-et-1-ilo, 4-fluoroanilincarbonilo, 4-fluorobencilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, imidazol-1-ilmetilo, indazol-1-ilmetilo, metoxiacetilo, 2-metoxi-et-1-ilo, metoximetilo, metilsulfonilo, 2-metilsulfonil-et-1-ilo, metilsulfonilmetilo, 1-metilsulfoniloxi-but-1-ilo, propargilo, 2-propionil-et-1-ilo, pirazol-1-ilmetilo, 1,2,4-triazol-1-ilmetilo, trifluorometilo, o

trifluorometilitio, y

R⁶ es adicionalmente hidrógeno, etoxycarbonilo, etilo, metoxycarbonilo o metilo, o

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 1-cloro-1-metoxycarbonil-ciclopropilo, ciclopropilo, 1,1-diclorociclopropilo, nitro-ciclopropilo, fenilcarbonil-ciclopropilo, propen-2-ilo-ciclopropilo, o vinil-ciclopropilo, o

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman 3-acetiloxi-2-acetiloxiacetiloxi-propilideno, 2-acetiloxi-propilideno, butilideno, N,N-dimetilaminoetilideno, o 3-metoxi-2-metoxiacetiloxi-propilideno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ es halógeno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁵ es flúor.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁵ y R⁶ son ambos halógeno.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁵ y R⁶ son ambos flúor.

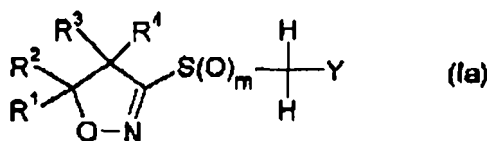
11. Un compuesto según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en donde m es 1 o 2.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde m es 2.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 12, en donde n es 1 o 2.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en donde n es 1.

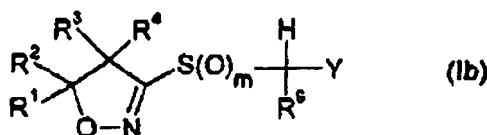
15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e Y son como se definieron en la reivindicación 1, m es 2, y n es 1, en donde un compuesto de la fórmula Ia



en donde R¹, R², R³, R⁴, e Y son como se definieron en la reivindicación 1, y m es 2, se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base en una etapa única o etapas sucesivas con compuestos de la fórmula R⁵-X y/o R⁶-X, en donde R⁵ y R⁶ son como se definieron en la reivindicación 1, y X es un grupo saliente.

16. Un procedimiento según la reivindicación 15, en donde R⁵ y/o R⁶ son halógeno.

17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e Y son como se definieron en la reivindicación 1, R⁶ es alquiloC₁-C₁₀ o halógeno, m es 2, y n es 1, en donde un compuesto de la fórmula Ib,

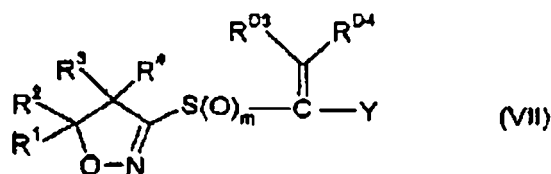


en donde R¹, R², R³, R⁴, e Y son como se definieron en la reivindicación 1, R⁶ es alquiloC₁-C₁₀ o halógeno, y m es 2, se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de la fórmula R⁵-X, en donde R⁵ es como se definió en la reivindicación 1, y X es un grupo saliente.

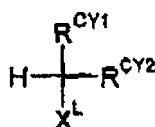
18. Un procedimiento según la reivindicación 17, en donde R⁵ es halógeno.

19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴ e Y son como se definieron en la reivindicación 1, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente

de alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆carbonilo, alquiloC₁-C₆carbonilo, nitro o fenilcarbonilo, m es 2, y n es 1, en donde un compuesto de la fórmula VII

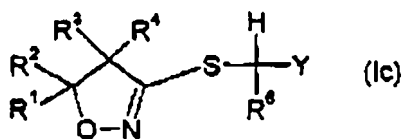


en donde R¹, R², R³, R⁴ e Y son como se definieron en la reivindicación 1, m es 2, y R^{D3} y R^{D4} son hidrógeno o alquiloC₁-C₆, se hace reaccionar con haluros de tri(alquiloC₁-C₆)sulfonio o haluros de tri(alquiloC₁-C₆)sulfoxonio, o con un compuesto de la fórmula



en donde R^{CY1} y R^{CY2} son halógeno, alcoxiC₁-C₆carbonilo, alquiloC₁-C₆carbonilo, fenilcarbonilo o nitro, R^{CY1} puede ser además hidrógeno, y X^L es un grupo saliente en un disolvente inerte en presencia de una base.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶ e Y son como se definieron en la reivindicación 1, R⁵ es cloro, bromo o yodo, m es 1 o 2, y n es 1, en donde un compuesto de la fórmula Ic,



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁶ e Y son como se definieron en la reivindicación 1, se hace reaccionar en un disolvente inerte sucesivamente con una N-halosuccinimida y un agente oxidante.

21. Una composición herbicida que comprende una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de la fórmula I además de los adyuvantes de la formulación.

22. Un método para controlar hierbas y malas hierbas en los cultivos de plantas útiles, que comprende aplicar una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de la fórmula I, o de una composición que comprende dicho compuesto a las plantas o al lugar de las mismas.

23. Una composición según la reivindicación 21, que comprende un herbicida adicional además del compuesto de la fórmula I.

24. Una composición según la reivindicación 21, que comprende un compuesto protector además del compuesto de la fórmula I.