



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 805**

51 Int. Cl.:

C07D 241/08 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) **C07D 409/06** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01) **C07F 7/10** (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01) **C07F 9/6509** (2006.01)
C07K 5/065 (2006.01) **A01N 37/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06841650 .2**

96 Fecha de presentación : **29.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1971580**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Compuestos de piperazina con acción herbicida.**

30 Prioridad: **02.01.2006 EP 06000013**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2010

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

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

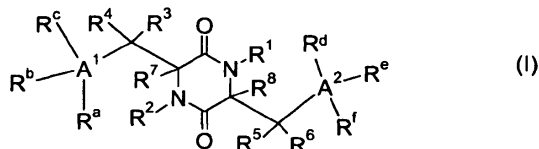
74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperazina con acción herbicida.

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de piperazina de la fórmula I



10

15

o de las sales útiles en la agricultura de los Compuestos de piperazina de la fórmula I como herbicidas; en la fórmula I las variables tienen los siguientes significados:

R¹ y R² significan independientemente uno de otro:

20

ciano, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, fenilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, heterociclilo, heterociclilo-alquilo de C₁-C₆; fenil-[alcoxicarbonilo de C₁-C₆]-alquilo de C₁-C₆ o fenilheterociclilo-alquilo de C₁-C₆;

o COR²¹;

25

R²¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, amino, alquilamino de C₁-C₆, [di-alquilo de C₁-C₆]amino, alquencilamino de C₃-C₆, alquencilamino de C₃-C₆, alquil(de C₁-C₆)sulfonilamino, N-(alqueno de C₂-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alquino de C₂-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alcoxi de C₁-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alqueno de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, N-(alquino de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, N-(alquino de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, fenilo, fenilamino, fenoxi, naftilo o heterociclilo;

30

o NR²²R²³, donde

35

R²² y R²³ independientemente uno de otro significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, cicloalquino de C₃-C₆ o alquilcarbonilo de C₁-C₆; o R²⁴ significa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, fenilo o fenil-alquilo de (C₁-C₆);

40

o SO₂R²⁵, donde

R²⁵ significa alquilo de C₁-C₆ o fenilo;

45

Donde las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas mencionadas de los sustituyentes de R¹ y R² pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o pueden tener de uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil de C₁-C₄]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carbonilo;

50

y donde R¹ puede significar adicionalmente hidrógeno;

R³ significa un residuo R²⁶, OR²⁷, SR²⁸, NR²⁹R³⁰ o N(OR³¹)R³², donde

55

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ y R³², independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, C₃-C₆-haloalquino, formilo, alquilcarbonilo de C₁-C₆, cicloalquilcarbonilo de C₃-C₆, alquencilcarbonilo de C₂-C₆, alquencilcarbonilo de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆, alcoxicarbonilo de C₁-C₆, alquencilcarbonilo de C₂-C₆, alquencilcarbonilo de C₂-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquencilaminocarbonilo de C₃-C₆, alquencilaminocarbonilo de C₃-C₆, alquilsulfonilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, [di-alquilamino de C₁-C₆]carbonilo, N-(alqueno de C₃-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alquino de C₃-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alcoxi de C₁-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alqueno de C₃-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alquino de C₃-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆, alcoxi (de C₁-C₆)imino-alquilo de C₁-C₆, N-(alquilamino de C₁-C₆)-imino-alquilo de C₁-C₆, N-(di-alquilamino de C₁-C₆)-imino-alquilo de C₁-C₆ o [tri-alquilo de C₁-C₄]sililo, donde las partes alifáticas o isocíclicas mencionadas de los sustituyentes pueden estar total o parcialmente halogenadas y/o pueden tener de uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxicarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]aminocarbonilo o alquilcarbonilo de C₁-C₄; o

65

ES 2 340 805 T3

Fenilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, fenilcarbonilo, fenilcarbonil-alquilo de C₁-C₆, fenoxicarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, N-(alquilo de C₁-C₆)-N-(fenil)-aminocarbonilo, fenil-alquilcarbonilo de C₁-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo de C₁-C₆, heterocicililcarbonilo, heterocicililcarbonil-alquilo de C₁-C₆, heterocicililoxycarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, heterocicililsulfonilaminocarbonilo, N-(alquilo de C₁-C₆)-N-(heterocicilil)-aminocarbonilo, o heterocicilil-alquilcarbonilo de C₁-C₆, donde las partes fenilo o heterociclico se los sustituyentes pueden estar halogenados parcial o totalmente y/o pueden tener de uno hasta tres de los siguientes grupos: nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄;

o significan S(O)_nR³³, donde

n significa 1 ó 2; y

R³³ significa alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ o fenilo, y donde el sustituyente de fenilo puede estar halogenado parcial o totalmente y/o puede tener uno hasta tres de los siguientes grupos: nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄; y

R³⁰ y R³¹, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, donde las partes alifáticas o isocíclicas de los sustituyentes pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o pueden tener de uno hasta tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquilo de (C₁-C₄)aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carboniloxi, fenilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, heterociclilo o heterocicilil-alquilo de C₁-C₆, donde las partes fenilo o heterocíclico de los sustituyentes pueden estar halogenadas total o parcialmente y/o pueden tener de uno hasta tres de los siguientes grupos: nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄;

R⁴, R⁵, R⁶, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, donde las partes alifáticas mencionadas de los sustituyentes de R⁴, R⁵ o R⁶ pueden estar halogenados parcial o completamente y/o pueden tener de uno hasta tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₅, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]aminocarbonilo, alquilcarboniloxi de C₁-C₄;

R³ y R⁴ también pueden significar en conjunto un grupo ceto;

R⁷, R⁸, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, el cual puede estar halogenado parcial o totalmente y/o puede tener de uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]aminocarbonilo o alquilcarboniloxi de C₁-C₄;

A¹, A², independientemente uno de otro, significan arilo o heteroarilo, con la excepción de indolilo, donde R^a está enlazado con un átomo de C o un átomo de N de A¹ y donde R^a tiene uno de los significados indicados a continuación:

R^a es halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, [tri-alquilsililo de C₁-C₆]-alquino de C₂-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfino de C₁-C₆, arilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, fenilalqueno de C₂-C₆, fenilsulfonilalquilo de C₁-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo de C₁-C₆ o fenil-[alcoxycarbonilo de C₁-C₆]-alquilo de C₁-C₆, Z¹P(O)(OR⁹)₂, Z²B(OR¹⁰)₂, donde

R⁹ y R¹⁰ significan respectivamente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ y R¹⁰ en Z²B(OR¹⁰)₂ pueden formar juntos una cadena de alqueno de C₂-C₄; o

Z³COR¹¹, donde

R¹¹ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alquenoiloxi de C₃-C₆, alquinoiloxi de C₃-C₆, amino, alquilamino de C₁-C₆, [di-alquilo de C₁-C₆]amino, alcoxiamino de C₁-C₆, [di-alcoxi de C₁-C₆]amino, alquilsulfonilamino de C₁-C₆, alquilaminosulfonilamino de C₁-C₆, [di-alquilamino de C₁-C₆]sulfonilamino, alquenoilamino de C₃-C₆, alquinoilamino de C₃-C₆, N-(alqueno de C₂-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alquino de C₂-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alcoxi de C₁-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alqueno de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, N-(alquino de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo; o

Z⁴NR¹²R¹³, donde

R¹² y R¹³, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₂-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆, cicloalquilcarbonilo de C₃-C₆, [di-alquilamino de C₁-C₆]carbonilo, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alcoxycarbonilo de C₁-C₆-alquilo

ES 2 340 805 T3

de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilaminosulfonilo de C₁-C₆, [di-alquilamino de C₁-C₆]sulfonilo, fenilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo o heterociclicarbonilo; o

$Z^5CH=N-O-R^{14}$, donde R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; o

Z^6OR^{15} , donde

R¹⁵ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alcocarbonilo de C₁-C₆-alquilo de (C₁-C₆), [di-alcocarbonilo de C₁-C₆]alquilo de C₁-C₆, fenilo o fenil-alquilo de C₁-C₆; o

$Z^7SO_2R^{16}$, donde R¹⁶ significa alquilo de C₁-C₆ o fenilo; y donde

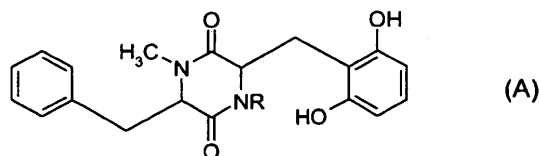
Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, independientemente uno de otro, significan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH(R¹⁷)-, -S-CH(R¹⁸)-, -S(O)-CH(R¹⁹)- o -SO₂CH(R²⁰)-, y donde R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; y donde las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas mencionadas del sustituyente R^a pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o pueden tener uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquiloaminocarbonilo de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]aminocarbonilo o alquilcarbonilo de C₁-C₄; y

R^b, R^c, R^d, R^e y R^f representan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno o tienen uno de los significados indicados para R^a y donde dos residuos R^a, R^b o R^c enlazados con los átomos de anillo adyacentes de A¹ o dos residuos R^d, R^e o R^f enlazados con los átomos de anillo adyacentes de A², también pueden representar alqueno de C₃-C₆ lineal, el cual puede estar halogenado parcial o totalmente y que pueden tener uno hasta tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil de C₁-C₄]-amino, alquilcarbonilo de C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo de C₁-C₄, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de C₁-C₄, [di-alquilo de (C₁-C₄)aminocarbonilo o alquilcarbonilo de C₁-C₄, donde un grupo CH₂ en el alqueno de C₃-C₆ puede estar reemplazado por un grupo carbonilo, grupo tiocarbonilo o grupo sulfonilo y donde uno o dos grupos CH₂ no adyacentes en alqueno de C₃-C₆ pueden estar respectivamente reemplazados por oxígeno, azufre o un grupo NR³⁴, donde R³⁴ tiene uno de los significados indicados para R¹².

Las taxtominas A y B producidas por el patógeno vegetal *S. scabies* (King R. R. *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* (1992) 40, 834-837) son sustancias naturales con un anillo central de piperazin-2,5-diona el cual tiene un residuo 4-nitroindol-3-ilmetilo en la posición 3 u un residuo de bencilo opcionalmente sustituido con OH en la posición 2. Debido a su efecto dañino para vegetales se ha investigado también la posibilidad de uso de esta clase de compuestos en calidad de herbicidas. (King R. R. *et al.*, *J. Agric. Food Chem.* (2001) 49, 2298-2301).

Las EP-A 181152 y EP-A 243122 describen compuestos de piperazina estructuralmente similares y su uso como antagonistas del Platelet Activating Factor (Factor de activación de plaquetas).

La US 2003/0171379 A1 describe el uso de mactanamida, una dicetopiperazina fungicida de la fórmula A,



en la que R representa H o metilo, como principio activo inhibidor de inflamación en la medicina.

Las WO 99/48889, WO 01/53290 y WO 2005/011699 describen 2,5-dicetocompuestos de piperazina, que tienen un residuo 4-imidazolilo enlazado por un grupo metileno o metino en la posición 3 ó 6 y un residuo bencilo en la otra posición 3 ó 6. Estos compuestos son sustancias activas antitumorales.

El compuesto 1,4-diacetil-3,6-di-(2-clorofenilo)piperazin-2,5-diona es conocido (L. X. Wang, Y. Z. Shi, Z. M. Du, H. W. Hu, *Chinese Chem. Lett.* (1993) 4, 687-688).

Una tarea de la presente invención es el suministro de compuestos con efecto herbicida. En particular deben ponerse a disposición compuestos que ya a cantidades bajas de empleo presentan un alto efecto herbicida y cuya compatibilidad es suficiente frente a la plantas de cultivo para un aprovechamiento comercial.

Este y otros problemas se resuelven mediante los compuestos de la fórmula I definidos al principio y mediante sus sales adecuadas para la agricultura.

ES 2 340 805 T3

De manera correspondiente, la presente invención se refiere al uso de compuestos de piperazina de la fórmula general I, o de las sales aprovechables en la agricultura, como herbicidas, es decir para el control de vegetales dañinos.

La invención también se refiere a productos que contienen una cantidad efectiva como herbicida de al menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal útil en la agricultura de I y productos auxiliares para la formulación de productos de protección vegetal.

Además, la invención se refiere a un método para el control del crecimiento indeseada de vegetales según el cual se deja actuar una cantidad efectiva como herbicida de un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal útil en la agricultura de I sobre plantas, sus semillas y/o su espacio vital.

Los compuestos de piperazina de la fórmula I son nuevos y también son objeto de la presente invención,

- a excepción de los compuestos de la fórmula I, donde A^1 y A^2 significan fenilo, R^1 significa metilo, R^2 significa hidrógeno o metilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 significan hidrógeno, los sustituyentes R^a y R^b representan respectivamente hidroxilo los cuales se encuentran dispuestos en las posiciones orto del anillo de fenilo A^1 , y R^c , R^d , R^e y R^f significan hidrógeno,

- también a excepción de los compuestos de la fórmula I, donde A^1 representa fenilo y A^2 significa 4-imidazolilo o A^1 representa 4-imidazolilo y A^2 significa fenilo, y

- también a excepción de un compuesto de la fórmula I, donde A^1 representa fenilo, R^a significa cloro, R^b y R^c representan hidrógeno, el grupo $A^2(R^dR^eR^f)$ representan o-clorofenilo, R^1 y R^2 significan metilcarbonilo y R^3 a R^8 significan respectivamente hidrógeno.

La invención se refiere además a métodos y productos intermedios para la preparación de compuestos de la fórmula I.

Otras formas de realización de la presente invención deben deducirse de las reivindicaciones, de la descripción y de los ejemplos. Se entiende que las características del objeto de la invención, nombradas previamente y aún por ilustrar a continuación, son aplicables no solo en la combinación indicada respectivamente, sino también en otras combinaciones, sin por esto abandonar el marco de la invención.

Según el patrón de sustitución, los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros de quiralidad y se presentan entonces como mezclas de enantiómeros o diaestereómeros. Son objeto de la invención tanto los enantiómeros o diastereómeros puros así como también sus mezclas.

Los compuestos de la fórmula I también pueden encontrarse en forma de sus sales útiles para la agricultura y regularmente no importa el tipo de la sal. En general, se toman en consideración las sales de aquellos cationes o las sales de adición de ácido de aquellos ácidos cuyos cationes o aniones no afectan negativamente el efecto herbicida de los compuestos I.

Como cationes pueden tomarse en consideración particularmente los iones de los metales alcalinos, preferiblemente litio, sodio o potasio, los metales alcalino térreos, preferiblemente calcio o magnesio y los metales de transición, preferiblemente manganeso, cobre, cinc o hierro. Como catión también puede usarse amonio y aquí, si se desea, pueden reemplazarse uno hasta cuatro átomos de hidrógeno por alquilo de C_1 - C_4 , de hidroxil-Alquilo de C_1 - C_4 , de alcoxi (de C_1 - C_4)-alquilo de C_1 - C_4 , hidroxil-alcoxi de (C_1 - C_4)-alquilo de C_1 - C_4 , fenilo o benzilo, preferiblemente amonio, dimetilamonio, diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, 2-(2-hidroxiet-1-oxi)et-1-ilamonio, di(2-hidroxiet-1-il)amonio, trimetilbenzilamonio. Además, pueden tomarse en consideración iones fosfona, sulfonio, preferiblemente tri(alquilo de C_1 - C_4)sulfonio o iones sulfoxonio, preferiblemente tri(alquilo de C_1 - C_4)sulfoxonio.

Aniones de sales útiles de adición de ácido son principalmente cloruro, bromuro, fluoruro, hidrosulfato, sulfato, dihidrofosfato, hidrofosfato, nitrato, hidrocarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato así como los aniones de ácidos alcanicos de C_1 - C_4 , preferiblemente formiato, acetato, propionato o butirato.

Las partes orgánicas de molécula nombradas para los sustituyentes de los compuestos de la invención representan términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales de los grupos. Todas las cadenas de hidrocarburo como partes de alquilo, haloalquilo, así como las partes de alquilo en las partes de cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, N-alquilaminosulfonilo, N,N-dialquilaminosulfonilo, dialquilamino, N-alquilsulfonilamino, N-haloalquilsulfonilamino, N-alquil-N-alquilsulfonilamino, N-alquil-N-haloalquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcocixarbonilo, haloalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, dialquilaminotiocarbonilo, alcoxialquilo, dialcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialquilaminoalquilo, dialquilhidrazinoalquilo, alquiliminoalquilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxiiminoalquilo, N-(alquilamino)-iminoalquilo, N-(dialquilamino)-iminoalquilo, alcocixarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, fenilalquenilcarbonilo, heterociclilalquenilcarbonilo, N-alcoxi-N-alquilaminocarbonilo, N-alquil-N-fenilaminocarbonilo, N-alquil-N-heterociclilaminocarbonilo, fenilalquilo, heterociclilalquilo, fenilcarbonilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, dialquilaminoalcoxycarbonilo, alcocixalcoxycarbonilo, alquenilcarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquenilaminocarbonilo, N-alquenil-N-alquilaminocarbonilo, N-alquenil-N-alcoxia-

ES 2 340 805 T3

minocarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquinilaminocarbonilo, N-alquinil-N-alquilaminocarbonilo, N-alquinil-N-alcoxiaminocarbonilo, alquenilo, alquinilo, haloalquenilo, haloalquinilo y alcoxi-alcoxi pueden ser de cadena recta o ramificados, El sufijo C_n-C_m indica el número de carbonos correspondiente de la unidad de hidrocarburo. Mientras no se indique algo diferente los sustituyentes halogenados tienen preferiblemente de uno a cinco átomos de halógeno, iguales o diferentes, en particular átomos de flúor o átomos de cloro.

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

A manera de ejemplo, también significan: alquilo, así como las partes de alquilo en, por ejemplo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfino y alquilsulfonilo, alquilarcarbonilo, alquilamino, alquilsililo, fenilalquilo, fenilsulfonilalquilo, heterociclicolquilo: residuos de hidrocarburo saturados, de cadena recta o ramificados, con uno o más átomos de C, por ejemplo 1 a 2, 1 a 4, o 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo alquilo de C_1-C_6 como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo. En una forma de realización de acuerdo con la invención alquilo representa pequeños grupos alquilo, tales como alquilo de C_1-C_4 . En otra forma de realización de acuerdo con la invención alquilo representa grupos mayores de alquilo tales como alquilo de C_5-C_6 .

Haloalquilo: significa un residuo de alquilo tal como se ha nombrado previamente cuyos átomos de hidrógenos se han sustituido parcial o totalmente por átomos de halógeno como flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, clorofluormetilo, diclorofluormetilo, clorodifluormetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2-cloro-2-fluoretilo, 2-cloro-2,2-difluoretilo, 2,2-dicloro-2-fluoretilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoretilo, 2-fluorpropilo, 3-fluorpropilo, 2,2-difluorpropilo, 2,3-difluorpropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluorpropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo, heptafluorpropilo, 1-(fluormetil)-2-fluoretilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorbutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorbutilo.

Cicloalquilo así como las partes de cicloalquilo, por ejemplo en cicloalcoxi o cicloalquilcarbonilo: grupos de hidrocarburos monocíclicos, saturados, con tres o más átomos de C, por ejemplo 3 a 6 miembros de anillo carbonos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquenilo así como partes de alquenilo, por ejemplo en fenil-alquenilo de (C_2-C_6) o alquencilamino: residuos de hidrocarburos insaturados una vez, de cadena recta o ramificados, con dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 o 3 a 6 átomos de carbono y un enlace doble en una posición cualquiera, por ejemplo alquenilo de C_2-C_6 como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

En una forma de realización de acuerdo con la invención se usan grupos alquenilo como alquenilo de C_2-C_6 . En otra forma de realización de acuerdo con la invención se emplean grupos alquenilo como alquenilo de C_3-C_6 .

Cicloalquenilo, así como partes de cicloalquenilo: grupos de hidrocarburos monocíclicos, insaturados una vez, con tres o más átomos de C, por ejemplo 3 a 6, preferiblemente 5 a 6 miembros del anillo de carbonos, como ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-3-ilo, ciclohexen-4-ilo.

Alquinilo así como partes de alquinilo, por ejemplo en [tri-alquil(C_1-C_6)]sililo-alquinilo (de C_2-C_6) o alquinilamino: grupos de hidrocarburo de línea recta o ramificados con dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6, o 3 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples en cualquier posición aunque no aledaña, por ejemplo alquinilo de C_2-C_6 como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

ES 2 340 805 T3

Cicloalquinilo así como partes de cicloalquinilo: grupos de hidrocarburo con tres o más átomos de C, por ejemplo 3 a 6, preferiblemente 5 a 6 miembros de anillo de carbonos y un enlace triple, como ciclohexin-1-ilo, ciclohexin-3-ilo, ciclohexin-4-ilo.

5 Alcadienilo de C₄-C₁₀: residuos de hidrocarburos insaturados dos veces, de cadena recta o ramificados con cuatro o más átomos de C y dos enlaces dobles en una posición cualquiera, aunque no aledaña, por ejemplo 4 a 10 átomos de carbono y dos enlaces dobles en una posición cualquiera aunque no aledaña, por ejemplo 1,3-butadienilo, 1-metil-1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadienilo, penta-1,3-dien-1-ilo, hexa-1,4-dien-1-ilo, hexa-1,4-dien-3-ilo, hexa-1,4-dien-6-ilo, hexa-1,5-dien-1-ilo, hexa-1,5-dien-3-ilo, hexa-1,5-dien-4-ilo, hepta-1,4-dien-1-ilo, hepta-1,4-dien-3-ilo, hepta-1,4-dien-6-ilo, hepta-1,4-dien-7-ilo, hepta-1,5-dien-1-ilo, hepta-1,5-dien-3-ilo, hepta-1,5-dien-4-ilo, hepta-1,5-dien-7-ilo, hepta-1,6-dien-1-ilo, hepta-1,6-dien-3-ilo, hepta-1,6-dien-4-ilo, hepta-1,6-dien-5-ilo, hepta-1,6-dien-2-ilo, octa-1,4-dien-1-ilo, octa-1,4-dien-2-ilo, octa-1,4-dien-3-ilo, octa-1,4-dien-6-ilo, octa-1,4-dien-7-ilo, octa-1,5-dien-1-ilo, octa-1,5-dien-3-ilo, octa-1,5-dien-4-ilo, octa-1,5-dien-7-ilo, octa-1,6-dien-1-ilo, octa-1,6-dien-3-ilo, octa-1,6-dien-4-ilo, octa-1,6-dien-5-ilo, octa-1,6-dien-2-ilo, deca-1,4-dienilo, deca-1,5-dienilo, deca-1,6-dienilo, deca-1,7-dienilo, deca-1,8-dienilo, deca-2,5-dienilo, deca-2,6-dienilo, deca-2,7-dienilo, deca-2,8-dienilo.

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

25 En una forma de realización según la invención se usan pequeños grupos alcoxi como alcoxi de C₁-C₄. En otra forma de realización según la invención se emplean grupos alcoxi más grandes como alcoxi de C₅-C₆.

Alqueniloxi: alqueno como se mencionó previamente, que está enlazada por un átomo de oxígeno, como por ejemplo alquenoil(de C₃-C₆)oxi como 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-metileniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 1-metil-1-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-metil-2-propeniloxi, 2-metil-2-propeniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 1-metil-1-buteniloxi, 2-metil-1-buteniloxi, 3-metil-1-buteniloxi, 1-metil-2-buteniloxi, 2-metil-2-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-metil-3-buteniloxi, 2-metil-3-buteniloxi, 3-metil-3-buteniloxi, 1,1-dimetil-2-propeniloxi, 1,2-dimetil-1-propeniloxi, 1,2-dimetil-2-propeniloxi, 1-etil-1-propeniloxi, 1-etil-2-propeniloxi, 1-hexeniloxi, 2-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 4-hexeniloxi, 5-hexeniloxi, 1-metil-1-penteniloxi, 2-metil-1-penteniloxi, 3-metil-1-penteniloxi, 4-metil-1-penteniloxi, 1-metil-2-penteniloxi, 2-metil-2-penteniloxi, 3-metil-2-penteniloxi, 4-metil-2-penteniloxi, 1-metil-3-penteniloxi, 2-metil-3-penteniloxi, 3-metil-3-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-metil-4-penteniloxi, 2-metil-4-penteniloxi, 3-metil-4-penteniloxi, 4-metil-4-penteniloxi, 1,1-dimetil-2-buteniloxi, 1,1-dimetil-3-buteniloxi, 1,2-dimetil-1-buteniloxi, 1,2-dimetil-2-buteniloxi, 1,2-dimetil-3-buteniloxi, 1,3-dimetil-1-buteniloxi, 1,3-dimetil-2-buteniloxi, 1,3-dimetil-3-buteniloxi, 2,2-dimetil-3-buteniloxi, 2,3-dimetil-1-buteniloxi, 2,3-dimetil-2-buteniloxi, 2,3-dimetil-3-buteniloxi, 3,3-dimetil-1-buteniloxi, 3,3-dimetil-2-buteniloxi, 1-etil-1-buteniloxi, 1-etil-2-buteniloxi, 1-etil-3-buteniloxi, 2-etil-1-buteniloxi, 2-etil-2-buteniloxi, 2-etil-3-buteniloxi, 1,1,2-trimetil-2-propeniloxi, 1-etil-1-metil-2-propeniloxi, 1-etil-2-metil-1-propeniloxi y 1-etil-2-metil-2-propeniloxi. En una forma de realización de acuerdo con la invención se usan pequeños grupos alqueno como alquenoil(de C₃-C₄)oxi. En otra forma de realización según la invención se emplean grupos de alqueniloxi más grandes, como alquenoil(C₅-C₆)oxi.

Alquiniloxi: alquino, tal como se definió previamente, el cual está enlazado por un átomo de oxígeno, por ejemplo alquinil(de C₃-C₆)oxi como 2-propiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, 1-metil-2-propiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi, 1-metil-2-butiniloxi, 1-metil-3-butiniloxi, 2-metil-3-butiniloxi, 1-etil-2-propiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi, 5-hexiniloxi, 1-metil-2-pentiniloxi, 1-metil-3-pentiniloxi. En una forma de realización según la invención se usan pequeños grupos de alquiniloxi como alquinil(de C₃-C₄)oxi. En otra forma de realización según la invención se emplean grupos de alquiniloxi más grandes, como alquinil(de C₅-C₆)oxi.

Alquiltio: alquilo, tal como se definió previamente, el cual está enlazado por un átomo de S.

55 Alquilsulfino: alquilo, tal como se definió previamente, el cual está enlazado por un grupo SO.

Alquilsulfonilo: alquilo, tal como se ha definido previamente, el cual se ha enlazado por un grupo S(O)₂.

Alquilcarbonilo: alquil, tal como se definió previamente, el cual está enlazado por un grupo (C=O), por ejemplo metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, 1-metiletilcarbonilo, butilcarbonilo, 1-metilpropilcarbonilo, 2-metilpropilcarbonilo o 1,1-dimetiletilcarbonilo, pentilcarbonilo, 1-metilbutilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, 3-metilbutilcarbonilo, 2,2-dimetilpropilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, hexilcarbonilo, 1,1-dimetilpropilcarbonilo, 1,2-dimetilpropilcarbonilo, 1-metilpentilcarbonilo, 2-metilpentilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo, 1,1-dimetilbutilcarbonilo, 1,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,2-dimetilbutilcarbonilo, 2,3-dimetilbutilcarbonilo, 3,3-dimetilbutilcarbonilo, 1-etilbutilcarbonilo, 2-etilbutilcarbonilo, 1,1,2-trimetilpropilcarbonilo, 1,2,2-trimetilpropilcarbonilo, 1-etil-1-metilpropilcarbonilo o 1-etil-2-metilpropilcarbonilo.

ES 2 340 805 T3

Alquenilcarbonilo: alquenilo, tal como se definió previamente, el cual está enlazado por un grupo (C=O), por ejemplo 1-etenilcarbonilo.

Alquinilcarbonilo: alquinilo, tal como se definió previamente, el cual está enlazado por un grupo (C=O), por ejemplo 1-oropinilcarbonilo.

Heterociclilo: un anillo heterocíclico, mono- o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, con tres o más, por ejemplo 3 a 10 átomos de anillo, por ejemplo un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene uno a cuatro heteroátomos, iguales o distintos, seleccionados del grupo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y puede estar enlazado por C o N, por ejemplo anillos enlazados por C, de 3 ó 4 miembros, saturados o insaturados, como 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo.

Anillos enlazados por C, de cinco miembros, saturados como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatíolan-3-ilo, 1,2-oxatíolan-4-ilo, 1,2-oxatíolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditíolan-3-ilo, 1,2-ditíolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatíolan-2-ilo, 1,3-oxatíolan-4-ilo, 1,3-oxatíolan-5-ilo, 1,3-ditíolan-2-ilo, 1,3-ditíolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatíolan-4-ilo.

Anillos enlazados por C, de 6 miembros, saturados, como:

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

Anillos enlazados por N, de 5 miembros, saturados, como:

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

Anillos enlazados por N, de 6 miembros, saturados, como:

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

Anillos enlazados por C, de 5 miembros, parcialmente insaturados, como:

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, Δ^3 -1,2-ditíol-3-ilo, Δ^3 -1,2-ditíol-4-ilo, Δ^3 -1,2-ditíol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-

ES 2 340 805 T3

dioxol-4-ilo, 1,3-ditioil-2-ilo, 1,3-ditioil-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo, 1,2,3- Δ^2 -oxadiazolin-4-ilo, 1,2,3- Δ^2 -oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^4 -oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^4 -oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^2 -oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^2 -oxadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^3 -oxadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^3 -oxadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^2 -oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4- Δ^2 -oxadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^3 -oxadiazolin-2-ilo, 1,3,4-oxadiazolin-2-ilo, 1,2,4- Δ^4 -tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^4 -tiadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^3 -tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^3 -tiadiazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^2 -tiadiazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^2 -tiadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^2 -tiadiazolin-2-ilo, 1,3,4- Δ^2 -tiadiazolin-5-ilo, 1,3,4- Δ^3 -tiadiazolin-2-ilo, 1,3,4- Δ^3 -tiadiazolin-5-ilo, 1,2,3- Δ^2 -triazolin-4-ilo, 1,2,3- Δ^2 -triazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^3 -triazolin-3-ilo, 1,2,4- Δ^3 -triazolin-5-ilo, 1,2,4- Δ^1 -triazolin-2-ilo, 1,2,4-triazolin-3-ilo, 3H-1,2,4-ditiazol-5-ilo, 2 H-1,3,4-ditiazol-5-ilo, 2H-1,3,4-oxatiazol-5-ilo.

Anillos enlazados por C, de 6 miembros, parcialmente insaturados, como:

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

ES 2 340 805 T3

Anillos enlazados por N, de 5 miembros, parcialmente insaturados como:

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

10

Anillos enlazados por N, de 6 miembros, parcialmente insaturados, como:

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

20

Anillos enlazados por C, de 5 miembros, heteroaromáticos, regularmente con 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y opcionalmente con 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en calidad de miembro de anillo, como:

25

2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

30

Anillos enlazados por C, de 6 miembros, heteroaromáticos, regularmente con 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno en calidad de miembros de anillo, como:

35

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

40

Anillos enlazados por N, de 5 miembros, heteroaromáticos, regularmente con 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno en calidad de miembros de anillo, como:

45

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

O un heterociclo bicíclico que tiene uno de los anillos previamente nombrados de 5 o 6 miembros y otro carbociclo, saturado, insaturado o aromático, condensado al primero como, por ejemplo, un anillo de benceno, de ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, u otro anillo heterocíclico, de 5 ó 6 miembros, condensado a éste, y éste último también puede ser saturado, insaturado o aromático.

50

Un átomo de azufre puede oxidarse en los heterociclos hasta S=O o S(=O)₂.

De manera correspondiente, hetarilo o heteroarilo representa un residuo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, el cual tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos iguales o diferentes, seleccionados del grupo de oxígeno, azufre o nitrógeno, en calidad de miembro de anillo, el cual puede estar enlazado por C o N y el cual puede formar un sistema de anillo bicíclico con otro anillo benceno condensado al primero o un heteroaromático de 5 ó 6 miembros. Ejemplos de hetarilo son los previamente nombrados anillos heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros, enlazados por C, y residuos heteroaromáticos bicíclicos como quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, benzotienilo, benzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzpirazolilo, benzotriazol, indolizinilo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[3,4-a]pirimidinilo, y similares.

60

Arilo: un carbociclo aromático de uno o más núcleos, por ejemplo un carbociclo aromático de uno a dos núcleos o uno hasta tres núcleos, con 6 a 14 miembros de anillo, como por ejemplo fenilo, naftilo o antraceno.

65

ES 2 340 805 T3

Arilalquilo: un residuo arilo enlazado por un grupo alquileo, en particular por un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo benzilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

5 Heterociclilalquilo así como hetarilalquilo: un residuo de heterociclico o de hetarilo enlazado por un grupo de metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno.

En una forma particular de realización, las variables de los compuestos de la fórmula I tienen los siguientes significados, donde estos representan, tanto considerados solos de por sí, como también en combinación unos con otros, configuraciones particulares de la fórmula I:

10

R^1 es hidrógeno, amino, ciano, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_3-C_6 , alquinilo de C_3-C_6 , fenil-alquilo de C_1-C_6 , heterociclil-alquilo de (C_1-C_6) o COR^{21} , donde R^{21} tiene los significados previamente nombrados y en especial representa alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fenilo, fenilamino o heterociclico; las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas mencionadas de los sustituyentes pueden estar parcial o totalmente halogenadas. De manera particularmente preferible, R^1 tiene los significados de hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 , en particular metilo.

15

R^2 es amino, ciano, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_3-C_6 , alquinilo de C_3-C_6 , fenil-alquilo de (C_1-C_6) , heterociclil-alquilo de C_1-C_6 o COR^{21} , donde R^{21} tiene los significados nombrados previamente y en particular representa alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , fenilo, fenilamino o heterociclico; las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas nombradas de los sustituyentes pueden estar parcial o totalmente halogenadas. De manera particularmente preferible R^2 tiene el significado de alquilo de C_1-C_6 , en particular metilo.

20

R^3 es un residuo R^{26} o un grupo OR^{27} , y R^{26} y R^{27} tienen los significados previamente nombrados y de manera particular significan, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilo (de C_1-C_6) carbonilo, fenil-alquilo de C_1-C_6 o fenilcarbonilo, y las partes alifáticas o aromáticas nombradas de los sustituyentes pueden estar halogenadas parcial o totalmente, o significan SO_2R^{31} , y R^{31} significa alquilo de C_1-C_6 o fenilo, y donde el sustituyente de fenilo en R^{31} puede estar halogenado parcial o totalmente y/o puede llevar uno a tres grupos alquilo de C_1-C_6 . De manera particularmente preferible R^3 tiene los significados de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , fenil-alcoxi de C_1-C_6 o alquilo de C_1-C_6 -sulfonilo.

30

R^4 , R^5 y/o R^6 son hidrógeno.

R^3 y R^4 en conjunto también pueden significar un grupo ceto. Preferiblemente, R^5 y/o R^6 representan hidrógeno.

35

R^7 y R^8 significan preferiblemente, de manera independiente uno de otro, hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno.

40

A^1 , A^2 representan independientemente uno de otro arilo o heteroarilo, seleccionado del grupo fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinil, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo, en particular seleccionado del grupo de fenilo, furilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo o piridinilo. De manera particularmente preferida A^1 tiene el significado de fenilo o piridinilo, en especial fenilo. De manera particularmente preferida, A^2 tiene el significado de fenilo o tienilo, en particular fenilo. De acuerdo con la invención A^1 tiene uno a tres sustituyentes R^a , R^b , R^c distintos de hidrógeno, donde R^a está en posición orto en relación con el sitio de conexión de A^1 en un átomo de N o un átomo de C de A^1 , y R^a tiene preferiblemente uno de los siguientes significados:

45

- halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , [tri-alquilo(C_1-C_6)sililo]-alquil de C_2-C_6 , alquil(de C_1-C_6)tio, alquil(de C_1-C_6)sulfonilo, arilo, heterociclico, en particular heterociclico de 5 ó 6 miembros, y arilo y heterociclico están sin sustituir o pueden tener uno ó 2 residuos que se seleccionan entre alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , haloalcoxi de C_1-C_4 , CN, fenilo y halógeno,

50

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

55

- Z^3COR^{11} , donde Z^3 significa un enlace y R^{11} tienen los significados previamente nombrados y en particular hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , hidroxil, alcoxi de C_1-C_6 , alquil(de C_3-C_6)oxi, alquil(de C_3-C_6)oxi, amino, alquil(de C_1-C_6) amino, [di-alquil(de C_1-C_6)]amino, alcoxi(de C_1-C_6)amino, N-alcoxi(de C_1-C_6)-N-alquilo(de C_1-C_6)amino, [di-alcoxi(C_1-C_6)]amino, alquil(de C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(de C_1-C_6)aminosulfonilamino, [di-alquil(de C_1-C_6)amino]sulfonilamino, fenilo, fenoxil, fenilamino, naftilo o heterociclico, especialmente heteroarilo de 5 ó 6 miembros, enlazado por C;

60

- $Z^4NR^{12}R^{13}$, donde Z^4 significa un enlace o significa $-CH_2-$ y R^{12} y R^{13} tienen los significados previamente nombrados y significan en particular, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alquenilo de C_3-C_6 , alquil(de C_1-C_6)carbonilo, [di-alquil(de C_1-C_6)amino]carbonilo, alcoxi(de C_1-C_6)carbonilo, alquil(de C_1-C_6)sulfonilo, alquil(de C_1-C_6)aminosulfonilo, [di-alquil(de C_1-C_6)amino]sulfonilo, cicloalquil(C_3-C_6)carbonilo, fenilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, o heterociclicarbonilo, especialmente heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros, enlazado por C;

65

ES 2 340 805 T3

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

5 - $Z^6\text{OR}^{15}$, donde Z^6 significa un enlace o significa $-\text{CH}_2-$ y R^{15} tiene los significados previamente nombrados, y en particular cicloalquilo de C_3-C_6 , alqueno de C_3-C_6 , alquino de C_3-C_6 , alquil(de C_1-C_6)carbonilo, alcoxi(de C_1-C_6) carbonil-alquilo de C_1-C_6 , di-(alcoxi(de C_1-C_6)carbonil)-alquilo de C_1-C_6 , fenilcarbonilo, fenilo o fenil-alquilo de C_1-C_6 , R^{15} también puede significar hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ; o

- $Z^7\text{SO}_2\text{R}^{16}$, donde Z^7 significa un enlace o CH_2 y R^{16} significa alquilo de C_1-C_6 o fenilo;

10 las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas nombradas de los sustituyentes R^a pueden estar parcial o totalmente halogenadas.

R^b , R^c , R^d , R^e y R^f representan preferiblemente hidrógeno o tienen, independientemente uno de otro, uno de los significados nombrados como preferidos para R^a .

15 Siempre que R^a esté enlazado en un átomo de nitrógeno, R^a es distinto preferiblemente de halógeno, alquil(de C_1-C_6)tio, alquil(de C_1-C_6)sulfino,

20 $Z^1\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$, donde Z^1 representa un enlace. En una forma preferida de realización de la invención, R^a está enlazado a un átomo de C.

En particular R^a tiene uno de los siguientes significados:

25 - Halógeno, ciano, nitro, alquil(de C_1-C_6)tio, alquil(de C_1-C_6)sulfino, arilo, heterociclilo,

donde los residuos nombrados de último están sin sustituir o pueden tener uno o 2 residuos que se seleccionan entre alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , haloalcoxi de C_1-C_4 , CN, fenilo y halógeno,

30 - Alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 ,

- $Z^1\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$, donde Z^1 significa un enlace o $-\text{CH}_2-$ y R^9 significa respectivamente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ; o

35 - $Z^3\text{COR}^{11}$, donde Z^3 significa un enlace y R^{11} significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi de C_1-C_6 , alqueno(de C_3-C_6)oxi, alquino(de C_3-C_6)oxi, amino, alquil(de C_1-C_6)amino, [di-alquil(de C_1-C_6)]amino, alcoxi(de C_1-C_6)amino, N-alcoxi de C_1-C_6 -N-alquil(de C_1-C_6)amino, alquil(de C_1-C_6)sulfonilamino, alquil(de C_1-C_6)aminosulfonilamino, [di-alquil(C_1-C_6)amino]sulfonilamino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo, especialmente heteroarilo enlazado por C, de 5 ó 6 miembros; o

40 - $Z^4\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, donde Z^4 significa un enlace o $-\text{CH}_2-$ y R^{12} y R^{13} , independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alqueno de C_3-C_6 , alquino de C_3-C_6 , alquil(de C_1-C_6)carbonilo, [di-alquil(C_1-C_6)amino]carbonilo, alcoxi(de C_1-C_6)carbonilo, alquil(de C_1-C_6)sulfonilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, o heterociclilcarbonilo, especialmente heteroarilcarbonilo de 5 ó 6 miembros enlazado por C; o

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

- $Z^6\text{OR}^{15}$, donde Z^6 significa un enlace o $-\text{CH}_2-$ y R^{15} significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alqueno de C_3-C_6 , alquino de C_3-C_6 , alquil(de C_1-C_6)carbonilo, alcoxi(de C_1-C_6)carbonil-alquilo de C_1-C_6 , fenilo o fenil-alquilo de C_1-C_6 ; o

50 - $Z^7\text{SO}_2\text{R}^{16}$, donde Z^7 significa un enlace o CH_2 y R^{16} significa alquilo de C_1-C_6 o fenilo;

y donde las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas nombradas de los sustituyentes R^a pueden ser parcial o totalmente halogenadas.

55 De manera muy especialmente preferida R^a representa un residuo que se selecciona entre halógeno, ciano, nitro, alqueno de C_2-C_4 y alquino de C_2-C_4 , $\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C_1-C_6 , $\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo de C_1-C_6 y heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, donde los residuos previamente mencionados de heteroarilo pueden tener uno ó 2 residuos que se seleccionan entre alquilo de C_1-C_2 , haloalquilo de C_1-C_2 y halógeno, y el cual está enlazado particularmente en una posición orto de A^1 .

60 R^b , R^c , R^d , R^e y R^f representan particularmente hidrógeno o tienen, independientemente uno de otro, uno de los significados nombrados como particularmente preferidos para R^a o representan: alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , el cual puede estar parcial o totalmente halogenado, alqueno de C_2-C_6 , que puede estar parcial o totalmente halogenado, [tri-alquil(de C_1-C_6)silo]alquino de C_2-C_6 , o un grupo $Z^6\text{OR}^{15}$, donde Z^6 significa un enlace y R^{15} significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo.

ES 2 340 805 T3

En particular, los residuos R^b , R^c , R^d , R^e y R^f , independientemente uno de otro, se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, alquilo de C_1-C_4 , alquenilo de C_2-C_4 , alquinilo de C_2-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 y haloalcoxi de C_1-C_4 , donde dos grupos R^b , R^c , R^d , R^e o R^f enlazados en átomos de C aledaños de A^1 o A^2 también pueden representar un grupo OCH_2-O .

5

En particular R^b es un residuo diferente de hidrógeno. R^b es preferiblemente un residuo enlazado en la posición orto de A^1 ; es decir, si R^a también está enlazado en posición orto, R^b se encuentra en la segunda posición orto.

10

Siempre que uno o ambos residuos R^b , R^c representen un sustituyente diferente de hidrógeno, se seleccionan en particular entre los sustituyentes indicados como preferidos y especialmente entre halógeno, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alquenilo de C_2-C_4 , alquinilo de C_2-C_4 o haloalcoxi de C_1-C_4 o R^b y R^c representan en conjunto un grupo $O-CH_2-O$.

15

En particular A^2 está sin sustituir o uno o dos de los sustituyentes R^d , R^e o R^f representan un sustituyente distinto de hidrógeno. Siempre que 1 ó 2 de los sustituyentes R^d , R^e y R^f son distintos de hidrógeno, se seleccionan en particular entre halógeno, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 y haloalcoxi de C_1-C_4 .

20

El significado que un sustituyente puede adoptar en el marco de la invención es completamente independiente del significado que puede adoptar otro sustituyente en el marco de la invención.

25

Un objeto especial de la invención son los compuestos de piperazina de la fórmula general I, donde A^1 y A^2 significan fenilo, R^1 representa metilo y R^2 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , arilo o alcoxi de C_1-C_6 , en particular hidrógeno o metilo, los sustituyentes R^a y R^b , independientemente uno de otro, representan respectivamente hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 , que están ubicados en las dos posiciones orto del anillo fenilo A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 significan hidrógeno y R^c , R^d , R^e y R^f también significan hidrógeno. Entre estos se prefieren aquellos compuestos en los que R^a representa alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6 .

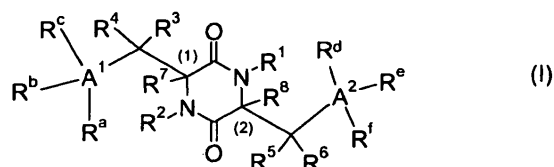
30

Otro objeto de la invención son compuestos de piperazina de la fórmula I, los cuales son distintos de los compuestos del objeto especial nombrado previamente; es decir, de compuestos de la fórmula general I, a excepción de tales compuestos de la fórmula I, en la cual R^1 representa metilo y R^2 representa hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , arilo o alcoxi de C_1-C_6 , en particular representa hidrógeno o metilo, los sustituyentes R^a y R^b representan independientemente uno de otro, respectivamente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 o alcoxi de C_1-C_6 , los cuales están ubicados en las dos posiciones orto del anillo fenilo A^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 significan hidrógeno y R^c , R^d , R^e y R^f también significan hidrógeno.

35

Otro objeto preferido de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I (S,S), que tienen respectivamente configuración S en las posiciones marcadas (1) y (2).

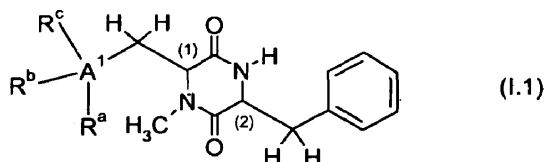
40



45

Se prefieren los compuestos de la fórmula 1.1, en los que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno y R^2 es CH_3 , particularmente se prefieren los compuestos (S,S)-1.1, que tienen respectivamente configuración S en las posiciones marcadas (1) y (2).

50



55

Los compuestos de piperazina de la fórmula I pueden elaborarse según métodos estándar de la síntesis de compuestos orgánicos de maneras y modos diferentes, por ejemplo según el método explicado con más detalle a continuación:

60

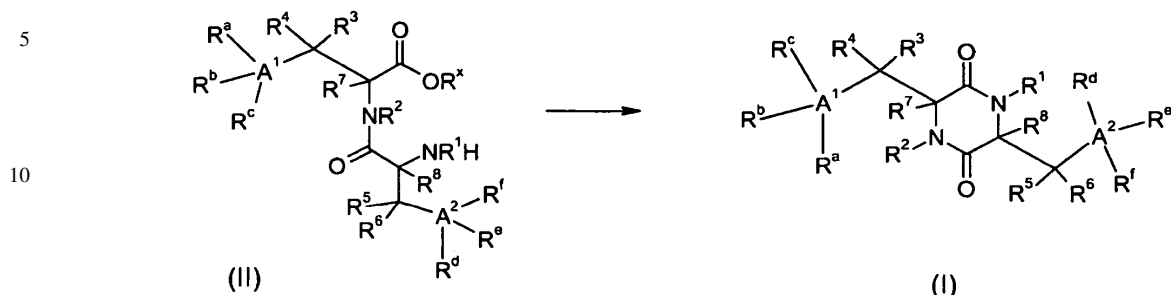
Método A

65

Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse, por ejemplo, de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura mediante ciclización de los precursores dipéptidos correspondientes de la fórmula II, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos por T. Kawasaki *et al.*, Org. Lett. 2(19) (2000), 3027-3029, Igor L. Rodionov *et al.*, Tetrahedron 58(42) (2002), 8515-8523 o A. L. Johnson *et al.*, Tetrahedron 60 (2004), 961-965. La ciclización de

ES 2 340 805 T3

dipéptidos de la fórmula II para producir compuestos de acuerdo con la invención también se denomina en lo sucesivo como el método A y se esboza en el esquema siguiente.



En la fórmula II las variables A¹, A², R¹ - R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen el significado indicado para la fórmula I. El grupo OR^x representa un grupo de partida adecuado, enlazado por oxígeno. De este modo, R_x es, por ejemplo, alquilo de C₁-C₆, en particular metilo, etilo o fenil-alquilo de C₁-C₆, por ejemplo bencilo. Los dipéptidos de la fórmula general II son nuevos y también son objeto de la presente invención.

La ciclización puede efectuarse, por ejemplo, mediante reacción de un dipéptido de la fórmula II, o bien en presencia de ácido o base (ciclización ácida o básica), o bien mediante calentamiento de la mezcla de reacción (ciclización térmica).

Las bases o ácidos se emplean o bien en cantidades equimolares con respecto al dipéptido II o en exceso. En una forma particular de realización del método de acuerdo con la invención se usan las bases o ácidos en un exceso con respecto al dipéptido.

La reacción del dipéptido II en presencia de una base se efectúa en presencia de una base usualmente a temperaturas en el rango de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible desde 10°C hasta 50°C, en particular preferible desde 15°C a 35°C. Regularmente la reacción se realiza en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte.

Solventes orgánicos inertes adecuados comprenden hidrocarburos alifáticos como pentano, hexano, ciclohexano y mezclas de alcanos de C₅-C₈, hidrocarburos aromáticos como tolueno, o-, m- y p-xileno, hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y clorobenceno, éteres como dietiléter, diisopropiléter, terc.-butilmetiléter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos como acetónitrilo y propionitrilo, cetonas como acetona, metilacetona, dietilcetona y terc.-butilmetilcetona, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc.-butanol, agua y dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida, así como morfolina y N-metil-morfolina. También pueden usarse mezclas de los solventes nombrados.

En una forma preferida de configuración de la invención, la reacción se realiza en una mezcla de tetrahidrofurano-agua, por ejemplo con una proporción de mezcla de 1 : 10 hasta 10 : 1 (partes en volumen).

Como bases se toman en consideración en general compuestos inorgánicos como hidróxidos de metal alcalino e hidróxidos de metal alcalino térreo, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, solución acuosa de amoníaco, óxidos de metal alcalino o de metal alcalino térreo, como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metal alcalino y de metal alcalino térreo, como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de metal alcalino, como amida de litio, por ejemplo diisopropilamida de litio, amida de sodio y amida de potasio, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalino térreo como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de calcio, así como hidrocarbonatos de metal alcalino, como hidrocarbonato de sodio, compuestos metaloorgánicos como metillitio, butillitio y fenillitio, haluros de alquilmagnesio, como cloruro de metilmagnesio y alcoholatos de metal alcalino y de metal alcalino térreo, como metanolato de sodio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, terc.-butanolato de potasio, terc.-pentanolato de potasio y dimetoximagnesio, además bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, 2-hidroxipiridina y N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas como colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina así como aminas bicíclicas. Obviamente también puede usarse una mezcla de bases diferentes.

En una forma de realización del método de acuerdo con la invención la reacción de II se efectúa en presencia de bases, preferible en presencia de las bases terc.-butanolato de potasio, 2-hidroxipiridina o una solución acuosa de amoníaco o una mezcla de estas bases. Se prefiere usar solo una de estas bases. En una forma particularmente preferida, la reacción se realiza en presencia de una solución de amoníaco que puede ser, por ejemplo de al 10 al 50% p/v.

La reacción de II en presencia de un ácido se efectúa usualmente a temperaturas en el rango de 10°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 50°C hasta el punto de ebullición, en particular preferible en el

punto de ebullición bajo reflujo. Regularmente, la reacción se realiza en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte.

Como solvente se toman en consideración en teoría todos aquellos que también pueden usarse para la ciclización básica, en particular alcoholes. En una forma preferida de realización la reacción se realiza en n-butanol.

Como ácidos para la ciclización de II se toman en consideración fundamentalmente tanto los ácidos de Brønstedt como también los de Lewis. En particular pueden usarse ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácidos halohidráulicos como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, oxoácidos inorgánicos como ácido sulfúrico y ácido perclórico, además ácidos inorgánicos de Lewis como trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de hierro III, cloruro de estaño IV, cloruro de titanio IV y cloruro de conc II, así como ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácido trifluoroacético, así como ácidos sulfónicos orgánicos como ácido toluenosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido alcanforsulfónico y similares. Obviamente también puede usarse una mezcla de diferentes ácidos.

En una forma de realización del método de acuerdo con la invención la reacción se realiza en presencia de ácidos orgánicos, por ejemplo en presencia de ácidos carboxílicos como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético o una mezcla de estos ácidos. Se prefiere usar solo uno de estos ácidos. En una forma preferida de realización la reacción se realiza en ácido acético.

Una forma particularmente preferida de realización de la ciclización ácida se realiza en presencia con n-butanol, N-metil-morfolina y ácido acético en condiciones de reflujo.

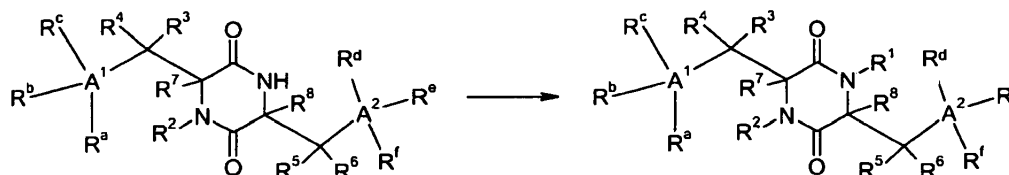
En otra forma de realización de la invención la reacción se realiza exclusivamente mediante calentamiento de la mezcla de reacción (ciclización térmica). De esta manera, la reacción se realiza usualmente a temperaturas en el rango de 10°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible desde 50°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, en particular preferible en el punto de ebullición de la mezcla de reacción bajo reflujo. Regularmente la reacción se realiza en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte.

Como solvente se toman en consideración en teoría aquellos que se usan en el caso de la ciclización básica. Se prefieren solventes apróticos polares, por ejemplo dimetilsulfóxido o dimetilformamida o sus mezclas. En una forma preferida de realización la reacción se realiza en dimetilsulfóxido.

Las mezclas de reacción obtenidas según uno de los métodos A de acuerdo con la invención pueden procesarse, por ejemplo, de manera usual. Esto puede procesarse, por ejemplo, mediante mezcla con agua, separación de las fases y opcionalmente purificación cromatográfica de los productos primarios. Los productos intermedios y los productos finales se obtienen en parte en forma de aceites viscosos que pueden desprenderse o purificarse de fracciones volátiles regularmente bajo presión reducida y a temperatura convenientemente elevada. Siempre que se obtengan productos intermedios y finales en forma sólida, la purificación también puede efectuarse mediante recristalización o digestión.

Método B

Los compuestos de la fórmula I con $R^1 \neq$ hidrógeno también pueden elaborarse según otro método de acuerdo con la invención (método B) haciendo reaccionar un compuesto de piperazina de la fórmula I, en la que R^1 representa hidrógeno, con un agente de alquilación o un agente de acilación que contiene el residuo R^1 distinto de hidrógeno. Reacciones de este tipo pueden efectuarse de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según los métodos descritos por I.O. Donkor *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (19) (2001), 2647-2649, B.B. Snider *et al.*, Tetrahedron 57 (16) (2001), 3301-3307, I. Yasuhiro *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 124(47) (2002), 14017-14019, o M. Falomi *et al.*, Europ. J. Org. Chem. (8) (2000), 1669-1675.



(I) $\{R^1 = H\}$

Según el método B se hace reaccionar un compuesto de piperazina de la fórmula I con $R^1 =$ hidrógeno con un agente de alquilación adecuado, en lo sucesivo el compuesto X^1-R^1 , o agente de acilación, en lo sucesivo compuesto X^2-R^1 , y se obtiene un compuesto de piperazina de la fórmula I con $R^1 \neq$ hidrógeno.

En los agentes de alquilación X^1-R^1 , X^1 significa halógeno o $O-SO_2-R^m$ y R^m significa alquilo de C_1-C_4 o arilo, que se encuentra sustituidos opcionalmente por halógeno, alquilo de C_1-C_4 o halo-alquilo de C_1-C_4 . En agentes de acilación X^2-R^1 , X^2 puede significar halógeno, en particular Cl. En este caso, R^1 es \neq hidrógeno y tiene el significado

ES 2 340 805 T3

indicado arriba y representa en particular alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, cicloalquino de C₃-C₆, fenil-alquilo de C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil-alquilo de C₁-C₆; fenil-[alcoxi (de C₁-C₆)carbonil]-alquil de C₁-C₆ o fenilheterociclil-alquilo de C₁-C₆; o COR²¹ o SO₂R²⁵, y las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas mencionadas de R¹ pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o tener de uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquilo de C₁-C₄]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi (de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil (de C₁-C₄)carbonilo.

La reacción se efectúa habitualmente a temperaturas en el rango de -78°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible desde -50°C a 65°C, en particular preferible desde -30°C a 65°C. Regularmente, la reacción se realiza en un solvente, preferible en un un solvente orgánico inerte.

Solventes adecuados son los compuestos citados para el método A, entre otros tolueno, diclorometano, tetrahydrofurano o dimetilformamida o sus mezclas.

En una forma preferida de realización de la invención la reacción se realiza en tetrahydrofurano.

En una forma preferida de realización, el compuesto I con R¹ = H reacciona con el agente de alquilación o el agente de acilación en presencia de una base. Bases adecuadas son los compuestos citados para el método A. En general, las bases se emplean equimolarmente. También pueden usarse en exceso o solas como solventes. En una forma preferida de realización del método de acuerdo con la invención, la base se adiciona en cantidad equimolar o en una cantidad esencialmente equimolar. En otra forma preferida de realización se usa hidruro de sodio como base.

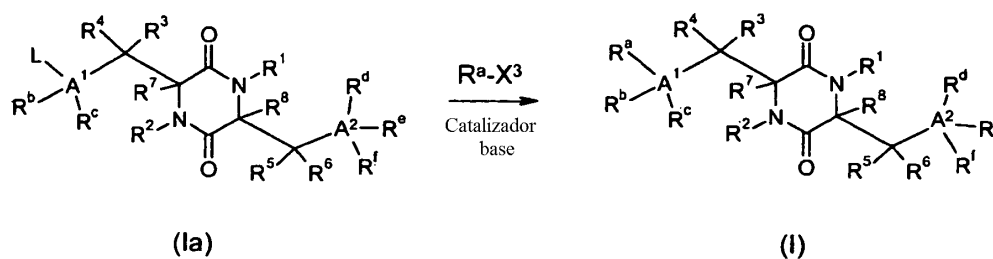
El procesamiento se efectúa regularmente de manera análoga al procedimiento descrito para el método A.

Método C

De manera análogo a la manera descrita para el método B, los compuestos I, en los que R² representan hidrógeno, reaccionan con agentes de alquilación R²-X¹ o agentes de acilación R²-X², y se obtienen compuestos de la fórmula I con R² = hidrógeno (método C). las condiciones de reacción del método C de acuerdo con la invención corresponden a aquellas del método B.

Método D

Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse según el método esbozado en el siguiente esquema mediante conversión del sustituyente R^a, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos por J. Tsuji, Top. Organomet. Chem. (14) (2005), 332 pp., o J. Tsuji, Organic Synthesis with Palladium Compounds (1980), 207 pp. y Organikum, 21. Edición, 2001, Wiley y la literatura citada allí.



Para este propósito, un compuesto de piperazina de la fórmula Ia, que tiene un grupo de partida L adecuado en lugar del sustituyente R^a, se transforma en un derivado de piperazina de la fórmula I mediante reacción con un socio de acoplación que contiene un grupo R^a (Compuesto R^a-X³).

La reacción se efectúa habitualmente en presencia de un catalizador, preferible en presencia de un catalizador de metal de transición. Regularmente, la reacción tiene lugar en presencia de una base.

Esta secuencia de reacción se representa en lo sucesivo en el ejemplo del sustituyente R^a y puede recurrirse a la misma obviamente de manera análoga para la conversión de los sustituyentes R^b y R^c.

Como grupo de partida L pueden tomarse en consideración, por ejemplo, halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o S(O)_nR^k, con n = 0, 1, 2 y R^k con el significado de alquilo de C₁-C₆, halo-alquilo de C₁-C₆ u opcionalmente arilo halogenado o sustituido con alquilo de C₁-C₄.

ES 2 340 805 T3

Como socio de acoplación X^3-R^a pueden tomarse en consideración en particular aquellos compuestos en los que X^3 , cuando R^a significa alquilo de C_1-C_6 , alqueniilo de C_2-C_6 , arilo o heteroarilo, representa uno de los siguientes grupos:

- 5 - $Zn-R^1$ con R^1 con el significado de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , alqueniilo de C_2-C_6 , arilo o heteroarilo;
- $B(OR^m)_2$, con R^m con el significado de H o alquilo de C_1-C_6 , donde dos sustituyentes de alquilo pueden formar en conjunto una cadena de alquilenilo de C_2-C_4 ; o
- 10 - SnR^n_3 , en donde R^n significa alquilo de C_1-C_6 o arilo.

Siempre que R^a representa alqueniilo de C_2-C_6 , X_3 también puede significar hidrógeno.

- 15 Para la preparación del compuesto I, donde R^a representa CN, el compuesto Ia, donde L representa bromo o yodo, también puede hacerse reaccionar con cianuro de cobre de manera análoga a los métodos conocidos (véase, por ejemplo, Organikum, 21. Edición, 2001, Wiley, página 404 y la literatura allí citada).

- 20 Según una de las formas preferidas de realización en los compuestos de la fórmula I, L o R^a están enlazados en posición orto en relación con el sitio de unión de A^1 en un átomo de C en unión con A^1 .

- 25 Esta reacción se efectúa habitualmente a temperaturas en el rango de -78°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de -30°C a 65°C , en particular preferible a temperaturas de 30°C a 65°C . Regularmente, la reacción se realiza en un solvente orgánico inerte en presencia de una base.

- 30 Solventes adecuados son los compuestos citados para el método A. En una forma de realización del método de acuerdo con la invención se usa tetrahidrofurano con una cantidad catalítica de agua; en otra forma de realización se emplea solo tetrahidrofurano.

- 30 Bases adecuadas son los compuestos citados para el método A.

Las bases se emplean en general equimolarmente. También pueden usarse en exceso o ellas mismas como solvente.

- 35 En una forma preferida de realización del método de acuerdo con la invención se adiciona la base en cantidad equimolar. En otra forma preferida de realización se usan trietilamina o carbonato de cesio como base, particularmente preferible carbonato de cesio.

- 40 Como catalizadores para el método de acuerdo con la invención son adecuados en teoría los compuestos de los metales de transición Ni, Fe, Pd, o Cu. Es posible emplear compuestos orgánicos o inorgánicos. A manera de ejemplo pueden nombrarse: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, o Na_2PdCl_4 . Ph representa en este caso fenilo.

Los diferentes catalizadores pueden emplearse tanto individualmente como también en forma de mezcla. En una forma preferida de realización de la invención se usa $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

- 45 El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el método A.

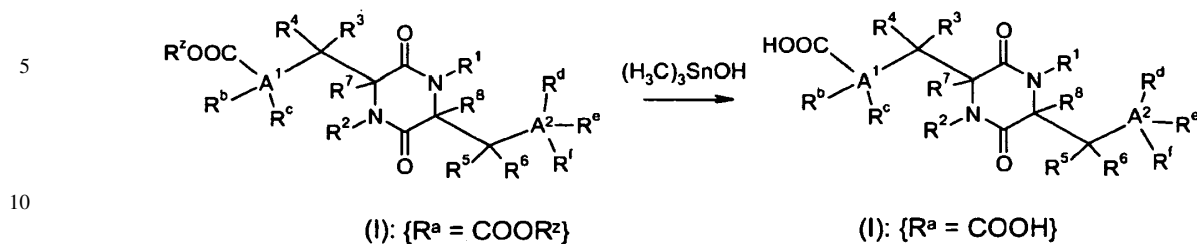
Método E

- 50 Compuestos de piperazina de la fórmula I, en los que uno de los grupos R^a , R^b o R^c representa COOH, pueden prepararse además a partir de compuestos de piperazina de la fórmula I, donde R^a , R^b o R^c representa COOR^z con R^z que significa alquilo, por ejemplo CH_3 , mediante saponificación del grupo éster. La saponificación se logra, por ejemplo, mediante reacción con $(H_3C)_3SnOH$, por ejemplo según K. C. Nicolaou *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (44) (2005), 1378. El ácido carboxílico, obtenido de esta manera, puede luego transferirse al éster o a la amida correspondiente según métodos estándar de la síntesis orgánica, opcionalmente después de la transferencia al cloruro de ácido, mediante reacción con una amina HNR^uR^v o un alcohol HOR^w , Organikum, Colectivos de autores, Leipzig 1993, 19. Edición, páginas 424-429. Esta secuencia de reacción se representa en lo sucesivo en el ejemplo del sustituyente R^a y puede obviamente recurrirse a la misma de manera análoga para la conversión de los sustituyentes R^b y R^c .

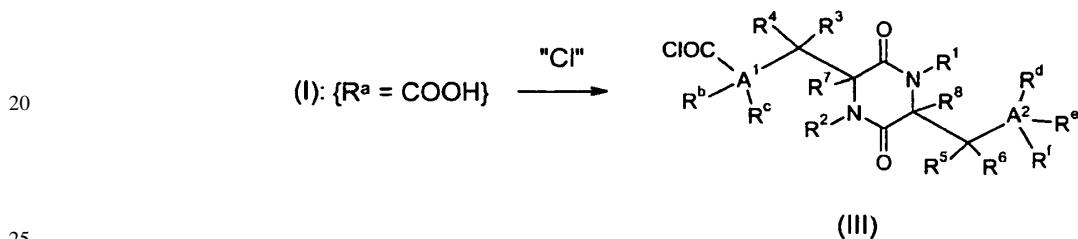
60

65

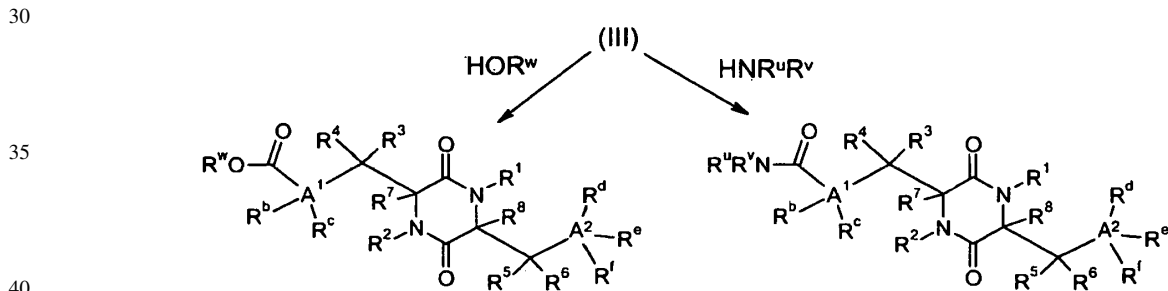
Paso 1:



Paso 2:



Paso 3:



45

En este esquema las variables A¹, A², R¹-R⁸, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen los significados nombrados previamente. R^u y R^v representan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquil(de C₁-C₆)sulfonilo, alquil(de C₁-C₆)aminosulfonilo, [di-alquil(de C₁-C₆)amino]sulfonilo o fenilo opcionalmente sustituido. R^w representa alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₃-C₆ o alquino de C₃-C₆.

50

En un primer paso, el grupo ester en el compuesto de piperazina I {R^a = COOR^z} se saponifica. La saponificación se logra, por ejemplo, mediante reacción con (H₃C)₃SnOH, y se obtiene el ácido libre de I {R^a = COOH}. La reacción para obtener el ácido libre se efectúa habitualmente con un exceso de (H₃C)₃SnOH. Regularmente se realiza la reacción en un solvente orgánico inerte. Los solventes adecuados incluyen en particular dicloroetano. En general se efectúa la reacción a temperatura elevada, por ejemplo a cerca de 80°C.

55

En un segundo paso, el ácido I {R^a = COOH} se transfiere a su cloruro de ácido de la fórmula III. La reacción para obtener cloruro de ácido se efectúa habitualmente a temperaturas de 10°C a 50°C, preferible a temperatura ambiente, por ejemplo a 25°C. Regularmente se realiza la reacción en un solvente orgánico inerte. Los solventes adecuados incluyen en particular diclorometano. En una forma preferida de realización la reacción se efectúa en diclorometano y cantidades catalíticas de dimetilformamida. Para la cloración es adecuada una gran cantidad de reactivos, por ejemplo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Se prefiere usar cantidades esencialmente equimolares del reactivo de cloración, en particular de cloruro de oxalilo.

60

65

La reacción con una amina NHR^uR^v en la reacción subsiguiente se efectúa habitualmente mediante adición de un exceso de la amina correspondiente. La reacción puede realizarse en un rango de temperaturas de 0°C a 40°C, preferible a temperatura ambiente, por ejemplo de 25°C.

La reacción con un alcohol HOR^w en la reacción subsiguiente se efectúa habitualmente por adición de un exceso tanto del alcohol correspondiente como también de trietilamina.

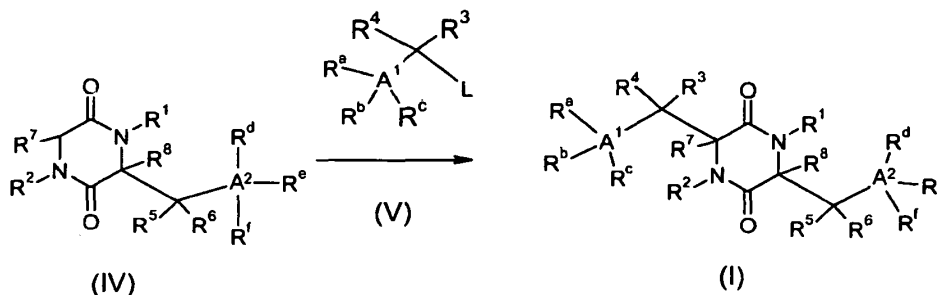
ES 2 340 805 T3

La reacción puede llevarse a cabo en un rango de temperaturas de 0°C a 40°C, preferible a temperatura ambiente, por ejemplo a 25°C.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

Método F

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse según la síntesis mostrada a continuación mediante acoplamiento de compuestos de piperazina de la fórmula general IV con un compuesto gen V. El acoplamiento de IV con V se logra de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según G. Porzi *et al.*, *Tetrahedron Asymmetry* 9 (19), (1998), 3411-3420, o C. I. Harding *et al.*, *Tetrahedron* 60 (35), (2004), 7679-7692, o C. J. Chang *et al.*, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* (24), (1994), 3587-3593.



En el esquema A¹, A², R¹ - R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen los significados indicados previamente. L representa un grupo de partida adecuado, como halógeno o OSO₂R^m, y R^m significa alquilo de C₁-C₄, arilo, o arilo sustituido de una hasta tres veces por alquilo de C₁-C₄.

Regularmente se efectúa la reacción a temperaturas en el rango de -78°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible en el rango de -78°C a 40°C, en particular preferible en el rango de -78°C a 30°C.

Regularmente se realiza la reacción en un solvente orgánico inerte en presencia de una base. Solventes adecuados son los compuestos citados para el método A. En una forma preferida de realización del método de acuerdo con la invención se emplea tetrahidrofurano.

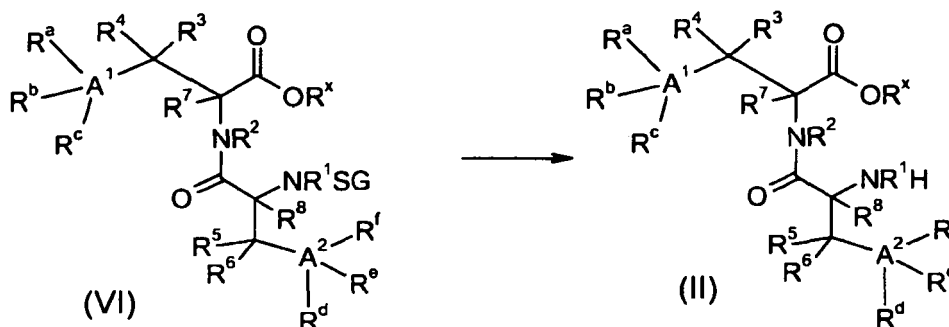
Bases adecuadas son los compuestos citados para el método A. En otra forma preferida de realización como base se usa diisopropilamida de litio, particularmente preferible en cantidad esencialmente equimolar, en particular equimolar.

Los compuestos de la fórmula V se encuentran disponibles comercialmente en forma parcial o pueden prepararse mediante transformaciones descritas en la literatura de los por productos precursores correspondientes, comercialmente disponibles.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

Las etapas previas y los productos intermedios, necesarios para la preparación de los compuestos de la fórmula I, se encuentran parcialmente disponibles en el comercio, se conocen de la literatura o pueden elaborarse según métodos conocidos en la literatura.

Los compuestos dipéptidos de la fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, a partir de dipéptidos protegidos por N de la fórmula general VI de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según Glenn L. Stahl *et al.*, *J. Org. Chem.* 43(11), (1978), 2285-6 o A. K. Ghosh *et al.*, *Org. Lett.* 3(4), (2001), 635-638.



ES 2 340 805 T3

En las fórmulas II y VI las variables A¹, A², R¹ - R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen el significado indicado para la fórmula I, SG significa un grupo protector de nitrógeno como Boc (= terc-butoxicarbonilo) y OR^x representa un grupo de partida enlazado por un átomo de oxígeno. Obviamente los significados preferidos para los compuestos de la fórmula I aplican de manera correspondiente para los compuestos de la fórmula II o IV. Con respecto al grupo de partida OR^x aplica lo dicho previamente para los dipéptidos de la fórmula II.

De esta manera puede hacerse reaccionar un dipéptido de la fórmula VI, donde SG representa Boc y OR^x un grupo de partida adecuado en el que R^x es, por ejemplo, alquilo de C₁-C₆, en particular metilo, etilo o bencilo, en presencia de un ácido para obtener compuesto de la fórmula II.

La reacción se efectúa habitualmente a temperaturas en el rango de -30°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 0°C a 50°C, en particular preferible de 20°C a 35°C.

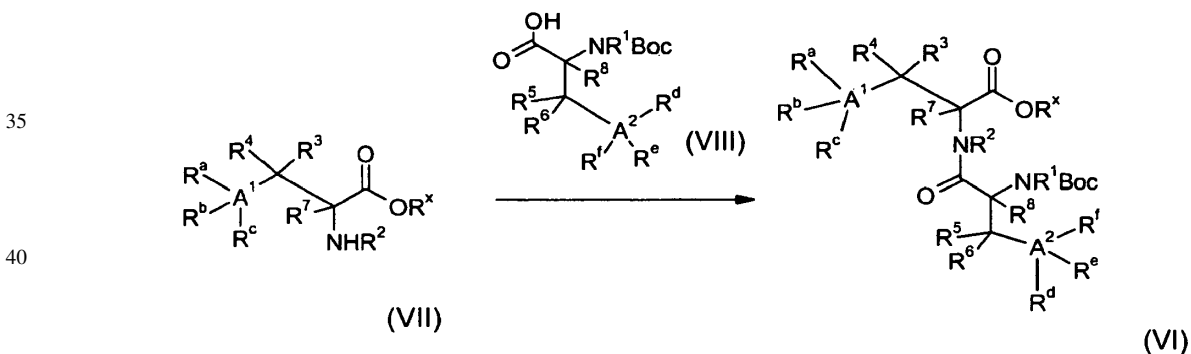
La reacción puede tener lugar en un solvente, en particular en un solvente orgánico inerte. Como solventes se toman en consideración en teoría los compuestos citados en el caso de la ciclización básica, en particular tetrahidrofurano o diclorometano o sus mezclas. En una forma preferida de realización se lleva a cabo la reacción en diclorometano.

Como ácidos se usan los ácidos citados en el caso del método A.

En una forma de realización del método de acuerdo con la invención se realiza la reacción en presencia de ácidos orgánicos, por ejemplo en presencia de ácidos orgánicos fuertes, como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético o sus mezclas. En una forma preferida de realización se realiza la reacción en presencia de ácido trifluoroacético.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

Los dipéptidos protegidos de la fórmula VI pueden prepararse de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según Wilford L. Mendelson *et al.*, Int. J. Peptide & Protein Research 35(3), (1990), 249-257. Una ruta típica es la amidación de un aminoácido VIII, protegido con Boc, con un éster de aminoácido de la fórmula VII, tal como se representa en el siguiente esquema:



En este esquema, las variables tienen los significados previamente nombrados. En lugar de Boc también pueden usarse otros grupos de protección de amino.

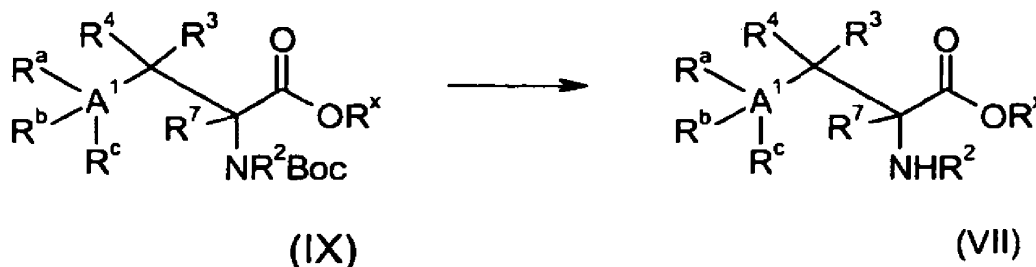
Regularmente se efectúa la reacción de VII con VIII a temperaturas en un rango de -30°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 0°C a 50°C, en particular preferible de 20°C a 35°C. La reacción puede efectuarse en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte. Son adecuados los solventes mencionados en el caso del método A en conexión con la ciclización básica.

En general la reacción exige la presencia de un reactivo de activación. Reactivos de activación adecuados son agentes de condensación como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC) enlazada por poliestireno o no enlazada por poliestireno, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), carbonildiimidazol, ésteres clorocarbónicos, como formiato de metilo, formiato de cloroetilo, formiato de cloroisopropilo, formiato de cloroisobutilo, formiato de cloro sec-butilo o formiato de cloroalilo, cloruro de pivaloilo, ácido polifosfórico, anhídrido de ácido propanofosfónico, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOPCI) o cloruros de sulfonilo como cloruro de metansulfonilo, cloruro de toluensulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo. Según una forma de realización como reactivo de activación se prefieren EDAC o DCC.

Preferiblemente se efectúa la reacción de VII con VIII en presencia una base. Bases adecuadas son compuestos citados para el método A. En una forma de realización como base se usa trietilamina o N-etildisopropilamina o sus mezclas, particularmente preferible N-etildisopropilamina.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

Los compuestos de la fórmula VII pueden elaborarse por su parte desprotegiendo los compuestos aminoácidos IX correspondientes protegidos de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según Glenn L. Stahl *et al.*, J. Org. Chem. 43(11), (1978), 2285-6. o A. K. Ghosh *et al.*, Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638. La elaboración de VII a partir de un compuesto aminoácido IX protegido con Boc se representa en el siguiente esquema. En lugar del grupo Boc, también pueden usarse otros grupos de protección de amino.



La reacción de un compuesto de la fórmula IX para producir el compuesto VII se efectúa de manera típica en presencia de un ácido a temperaturas en un rango de -30°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 0°C hasta 50°C , en particular preferible de 20°C a 35°C . La reacción puede realizarse en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte.

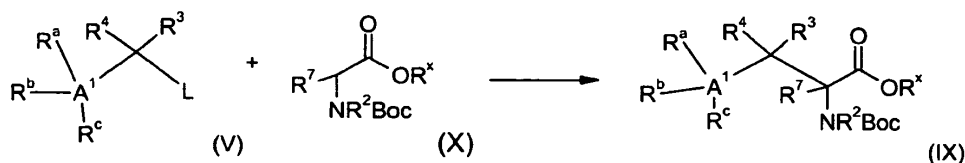
Como solvente se toman en consideración en teoría los compuestos citados para la ciclización básica, en particular tetrahidrofurano o diclorometano o sus mezclas. En una forma preferida de realización se lleva a cabo la reacción en diclorometano.

Como ácidos u catalizadores ácidos se usan las sustancias citadas en el caso del método A.

En una forma de realización del método de acuerdo con la invención se lleva a cabo la reacción en presencia de ácidos orgánicos, por ejemplo en presencia de ácidos orgánicos fuertes, como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético o sus mezclas. En una forma preferida de realización se lleva a cabo la reacción en presencia de ácido trifluoroacético.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

Los compuestos de la fórmula IX pueden prepararse de manera correspondiente a la reacción representada en el siguiente. La reacción del compuesto V con el compuesto aminoácido X protegido puede llevarse a cabo de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según I. Ojima *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 109(21), (1987), 6537-6538 o J. M. McIntosh *et al.*, Tetrahedron 48(30), (1992), 6219-6224.



En este esquema las variables tienen los significados nombrados previamente. L representa un grupo de salida, por ejemplo uno de los grupos de partida nombrados en el caso del método F. En lugar de Boc también pueden emplearse otros grupos protectores de amino.

La reacción de V con X se efectúa regularmente en presencia de base. Bases adecuadas son compuestas citadas en el caso del método A. En otra forma preferida de realización como base se usa diisopropilamida de litio, particularmente preferible en cantidad esencialmente equimolar, en particular equimolar.

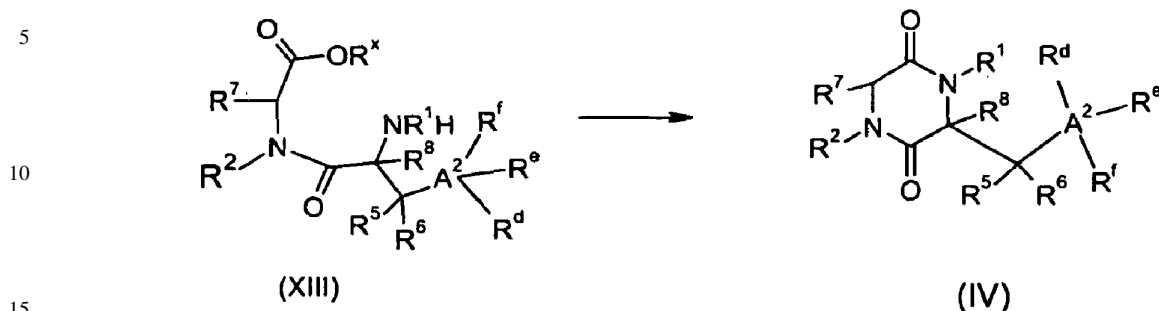
Habitualmente se lleva a cabo la reacción a temperaturas en el rango de -78°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de -78°C hasta el punto de ebullición, en particular preferible de -78°C a 30°C .

La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte. Como solvente, en teoría, pueden tomarse en consideración los solventes nombrados para el caso de ciclización básica, en particular diclorometano o tetrahidrofurano o sus mezclas. En una forma preferida de realización se lleva a cabo la reacción en tetrahidrofurano.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

ES 2 340 805 T3

En este caso, OR^x es un grupo de partida adecuado, R^x es, por ejemplo, alquilo de C₁-C₆, en particular metilo, etilo o bencilo.



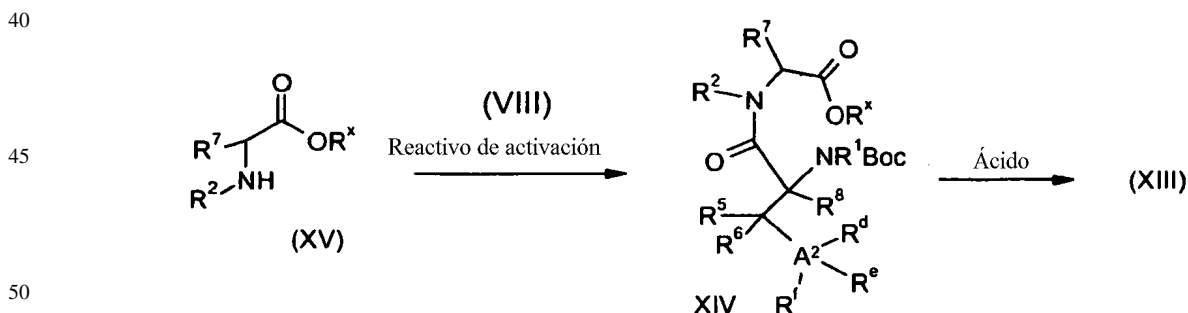
20 En la fórmula XIII las variables R^x, A², R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^d, R^e y R^f tienen el significado indicado para la fórmula II. El grupo OR^x representa un grupo de partida adecuado, enlazado por oxígeno. R^x es, por ejemplo, alquilo de C₁-C₆, en particular metilo, etilo o fenil-alquilo de C₁-C₆, por ejemplo bencilo.

25 La ciclización de los compuestos de la fórmula XIII puede efectuarse en presencia de una base. La reacción se efectúa entonces regularmente a temperaturas en el rango de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 10°C a 50°C, en particular preferible de 15°C a 35°C. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte.

Como solvente teóricamente se toman en consideración los compuestos citados en el caso de la ciclización térmica, en particular una mezcla de tetrahidrofurano-agua con una proporción de mezcla de 1 : 10 a 10 : 1.

30 Bases adecuadas son las bases nombradas en el caso de la ciclización básica según el método A, en particular terc.-butanolato de potasio, 2-hidroxipiridina o una solución acuosa de amoníaco o una mezcla de estas bases. Se prefiere usar solo una de estas bases. En una forma particularmente preferida de realización se lleva a cabo la reacción en presencia de una solución acuosa de amoníaco que puede ser, por ejemplo, de al 10 hasta de al 50% p/v.

35 Los compuestos de la fórmula XIII pueden por su parte elaborarse según la síntesis representada en el siguiente esquema de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según Wilford L. Mendelson *et al.*, Int. J. Peptide & Protein Research 35(3), (1990), 249-257, Glenn L. Stahl *et al.*, J. Org. Chem. 43(11), (1978), 2285-2286 o A. K. Ghosh *et al.*, Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638.



55 En el esquema las variables R^x, A², R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^d, R^e y R^f tienen los significados indicados para las fórmulas II o XIII. La síntesis comprende en un primer paso el acoplamiento de compuestos de aminoácido XV con aminoácidos VIII protegido con Boc en presencia de un reactivo de activación.

60 La reacción de un compuesto de la fórmula XV con un compuesto de la fórmula VIII se efectúa habitualmente a temperaturas en el rango de -30°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 0°C a 50°C, en particular preferible de 20°C a 35°C. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte. Para mayores detalles a este respecto se hace referencia a la preparación del compuesto VI mediante amidación del compuesto de aminoácido VIII con el compuesto VII.

65 En general la reacción exige la presencia de un reactivo de activación. Reactivos de activación adecuados son agentes de condensación como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida (DCC) enlazada por poliestireno o no enlazada por poliestireno, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), carbonildiimidazol, ésteres clorocarbónicos como cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de sec-butilo o cloroformiato de alilo, cloruro de pivaloilo, ácido polifosfórico, anhídrido de ácido propanofosfónico, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOPCI) o cloruro de sulfonilo como cloruro

ES 2 340 805 T3

de metansulfonilo, cloruro de toluensulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo. Según una forma de realización como reactivos de activación se prefieren EDAC o DCC.

Preferiblemente se efectúa la reacción de XV con VIII en presencia de una base.

Bases adecuadas son los compuestos citados para el método A. En una forma de realización como base se usan trietilamina o N-etildisopropilamina o sus mezclas, particularmente preferible N-etildisopropilamina.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

Desproteger el compuesto XIV para producir el compuesto XIII se efectúa de manera típica mediante el tratamiento con un ácido. La reacción se efectúa habitualmente a temperaturas en el rango de -30°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferible de 0°C a 50°C, en particular preferible de 20°C a 35°C. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente, preferible en un solvente orgánico inerte.

Como solvente teóricamente se toman en consideración los solventes nombrados en el método A en conexión con la ciclización básica, en particular tetrahidrofurano o diclorometano o sus mezclas. En una forma preferida de realización se lleva a cabo la reacción en diclorometano.

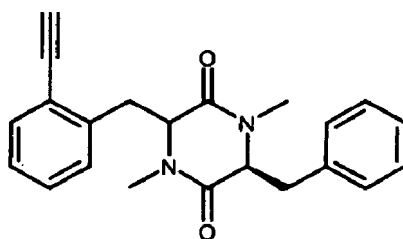
Como ácido se usan los ácidos nombrados en el caso del método A. Para mayores detalles también se hace referencia a la desprotección de VI para producir el compuesto II. Las condiciones de reacción allí nombradas también son adecuadas para desproteger el compuesto XIV. En una forma de realización del método de acuerdo con la invención se efectúa la reacción en presencia de ácidos orgánicos, en particular de ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo en presencia de ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético o sus mezclas. En una forma preferida de realización se lleva a cabo la reacción en presencia de ácido trifluoroacético.

El procesamiento puede efectuarse de manera análoga al procedimiento descrito en el caso del método A.

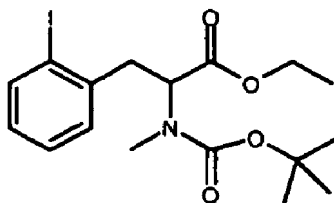
Ejemplo de preparación

Ejemplo 1

3-Bencil-6-(2-etinil-bencil)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona



1.1) Éster etilo de ácido 2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-(2-yodofenil)-propiónico



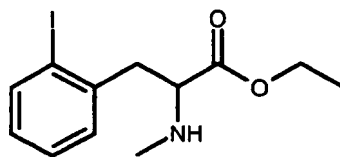
Al éster etilo de ácido (terc-butoxicarbonil-metil-amino)-acético (7.4 g, 34 mmol) en tetrahidrofurano (abs., 50 mL) se adicionó lentamente a gotas a -78°C solución de diisopropilamida de litio (2 min THF/n-heptano, 17 mL, 34 mmol). Se siguió revolviendo por 2 h a esta temperatura. A continuación se adicionó lentamente a gotas 1-bromometil-2-yodo-benceno (10.0 g, 46 mmol) y se siguió revolviendo por 1 h a -78°C. La solución de reacción se calentó lentamente (12 h) a temperatura ambiente y a continuación se concentró en el evaporador de rotación. El residuo se llevó a éster etilo de ácido acético, se lavó, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó a continuación mediante cromatografía de columna (SiO₂, hexano/éster etilo de ácido acético). Se obtuvieron así 6.4 g (43%) del compuesto objetivo.

M+Na (m/z): 456.

ES 2 340 805 T3

1.2) éster etilo de ácido 3-(2-yodofenil)-2-metilamino-propiónico

5



10

Al éster etilo de ácido 2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-(2-yodo-fenil)-propiónico (6.4 g, 15 mmol) en CH_2Cl_2 (35 mL) se adicionó ácido trifluoracético (25 mL). Se siguió revolviendo por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró en el evaporador de rotación, el residuo se llevó a éster etilo de ácido acético, se lavó (NaHCO_3 sat.), se secó y se concentró. El residuo así obtenido (3.9 g, 79%) se siguió haciendo reaccionar como producto primario.

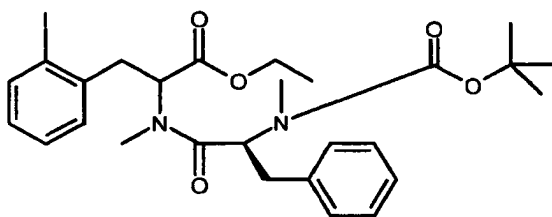
15

M+1 (m/z): 334.

20

1.3) Éster etilo de ácido 2-[[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionil]-metil-amino]3-(2-yodofenil)-propiónico

25



30

35

Éster etilo de ácido 3-(2-yodo-fenil)-2-metilamino-propiónico (3.94 g, 12 mmol), ácido 2-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propiónico (3.7 g, 13 mmol), N-etildiisopropil-amina (7.8 g, 61 mmol) y EDAC (4.6 g, 24 mmol) se revolviaron en THF (abs., 50 mL) por 16 h. La solución de reacción se concentró en el evaporador de rotación. El residuo se llevó a acetato de etilo, se lavó, se secó y se concentró. Después de purificación por cromatografía de columna (SiO_2 , hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 4.0 g (56%) del compuesto objetivo.

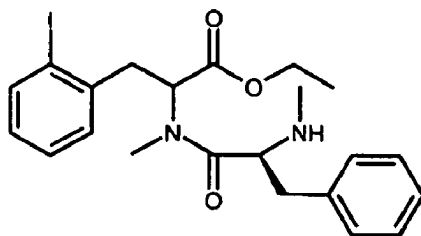
40

M+Na (m/z): 617.

45

1.4) Éster etilo de ácido 3-(2-yodofenil)-2-[metil-(2-metilamino-3-fenil-propionil)-amino]-propiónico

50



55

A éster etilo de ácido 2-[[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-fenil-propionil]-metil-amino]3-(2-yodo-fenil)-propiónico (2.5 g, 4.2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó ácido trifluoracético (10 mL). Se siguió revolviendo por 2 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró en el evaporador de rotación. El residuo se purificó por medio de cromatografía de columna (SiO_2 , hexano/acetato de etilo).

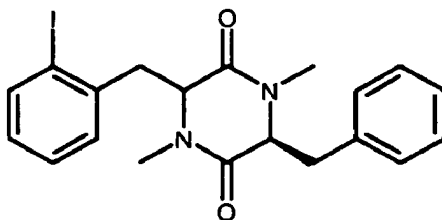
60

M+1 (m/z): 495.

65

ES 2 340 805 T3

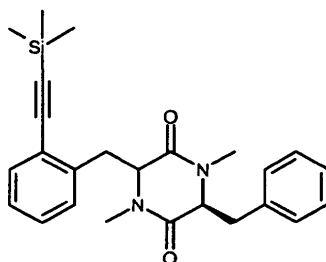
1.5) 3-Benzil-6-(2-yodobencil)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona



Éster etilo de ácido 3-(2-yodofenil)-2-[metil-(2-metilamino-3-fenil-propionil)-amino]-propiónico (2.1 g, 4.2 mmol) se llevó a THF (30 mL) y se mezcló con NH_4OH (al 25% p/v en H_2O , 20 mL). Se siguió revolviendo por 12 h a temperatura ambiente y después se concentró en el evaporador de rotación. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron así 0.4 g (21%) de un isómero apolar y 0.6 g (31%) de un isómero polar.

M+1 (m/z): 449.

1.6) 3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-trimetilsilaniletinil-benzil)-piperazin-2,5-diona



3-Bencil-6-(2-yodobencil)-1,4-dimetil-piperazina-2,5-diona (isómero polar de 1.5, 100 mg, 0.22 mmol) se revolvió junto con diisopropilamida (0.5 mL), trimetilsililacetileno (40 mg, 0.4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0.05 mmol) y CuI (10 mg, 0.05 mmol) en DMF (abs., 5 mL) bajo argón por 12 h a 80°C . Después de enfriar y de adicionar H_2O se extrajo con éter de metilo-terc.-butilo, se secaron las fases orgánicas y se concentraron. Después de la purificación mediante cromatografía de columna se obtuvieron 21 mg (23%) del compuesto objetivo como un aceite incoloro.

M+1 (m/z): 419.

1.7) 3-Bencil-6-(2-etinil-benzil)-1,4-dimetil-piperazin-2,5-diona

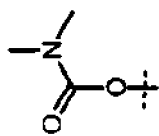
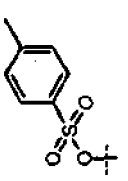
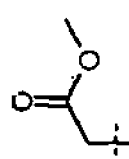
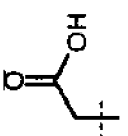
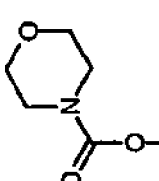
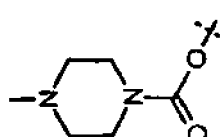
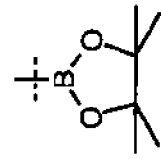
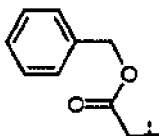
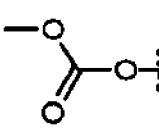
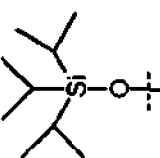
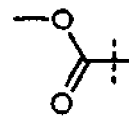
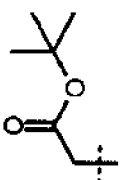
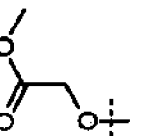
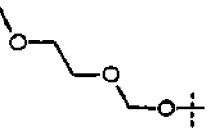
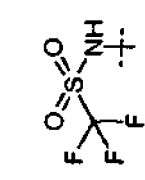
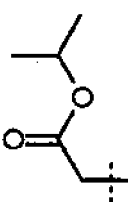
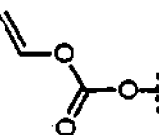
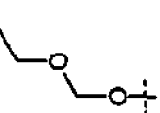
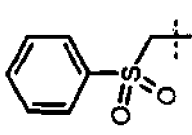
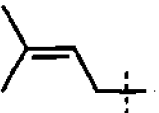
A 3-bencil-1,4-dimetil-6-(2-trimetilsilaniletinil-benzil)-piperazin-2,5-diona (140 mg, 0.22 mmol) en THF (abs., 5 mL) se adicionó a gotas a 0°C fluoruro de tetrabutilamonio (1 mM in THF, 0.5 mL, 0.5 mmol). Durante 1 h a esta temperatura se siguió revolviendo. Después de la adición de solución de NH_4Cl (saturada, aq.) se extrajo con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas y se concentraron. Después de la purificación mediante cromatografía de columna se obtuvieron 50 mg (65%) del compuesto objetivo como un aceite amarillo.

M+1 (m/z): 346.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.41$ (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.00 (dm, 1H), 3.12 (dm, 1H), 3.31 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 6.94 (dm, 1H), 7.14-7.31 (brm, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (m, 1H).




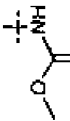
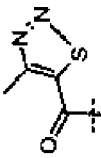
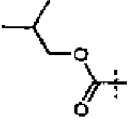

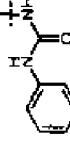
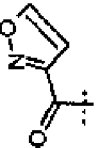
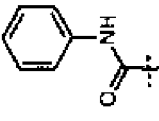
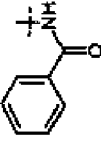
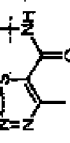
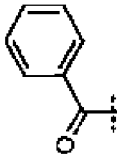
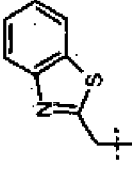


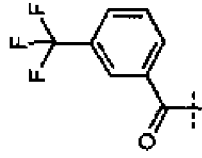
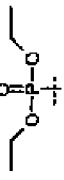
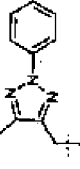
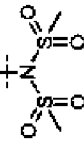
De manera análoga se prepararon otros compuestos de la fórmula I, y los elementos estructurales de la siguiente tabla II figuran como leyenda para las siguientes tablas A.1 hasta A.4.

Tabla II

5		5)		10)		15)		20)
10								
15		4)		9)		14)		19)
20								
25		3)		8)		13)		18)
30								
35		2)		7)		12)		17)
40								
45		1)		6)		11)		16)
50								
55								
60								
65								

ES 2 340 805 T3

5

 <p>25)</p>	 <p>29)</p>	 <p>30)</p>	 <p>35)</p>
 <p>24)</p>	 <p>28)</p>	 <p>34)</p>	 <p>39)</p>
 <p>23)</p>	 <p>26)</p>	 <p>33)</p>	 <p>38)</p>
 <p>22)</p>	 <p>27)</p>	 <p>32)</p>	 <p>37)</p>
 <p>21)</p>	 <p>28)</p>	 <p>31)</p>	 <p>36)</p>


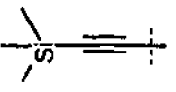
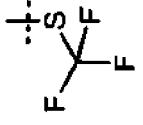
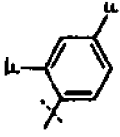
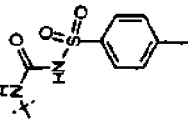


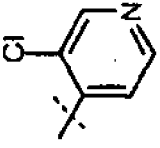
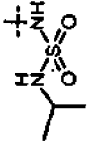
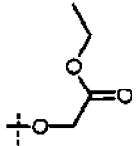
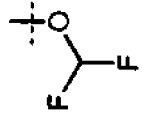
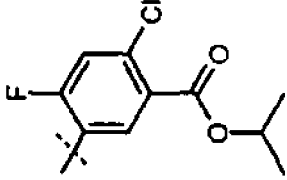
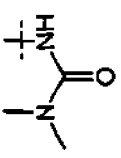
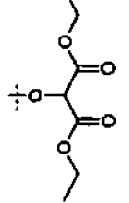
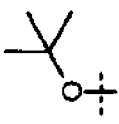
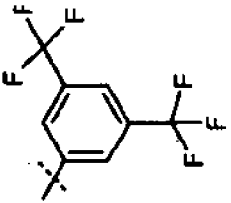
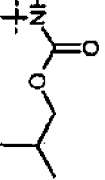
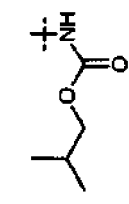
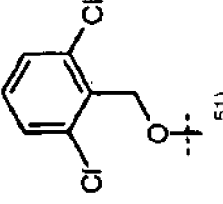
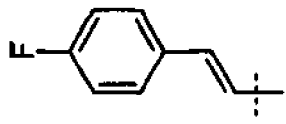
45

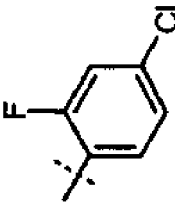
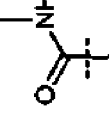
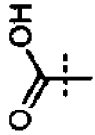
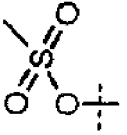
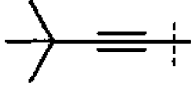
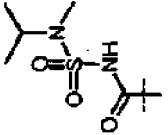
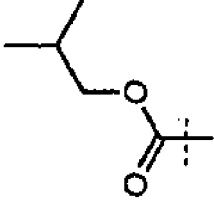
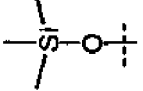
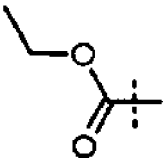
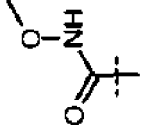
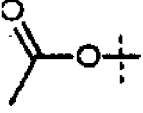
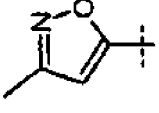
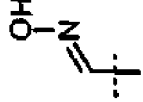
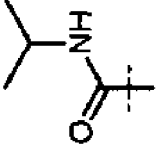
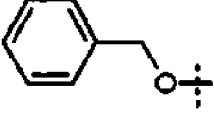
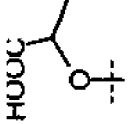
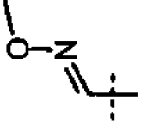
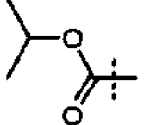
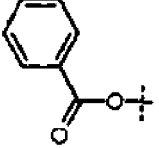
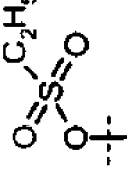
50

55

60

65

<p>5</p>  <p>45)</p>	 <p>50)</p>	 <p>55)</p>	
<p>10</p>  <p>44)</p>	 <p>49)</p>	 <p>54)</p>	
<p>15</p>  <p>43)</p>	 <p>48)</p>	 <p>53)</p>	
<p>20</p>  <p>42)</p>	 <p>47)</p>	 <p>52)</p>	
<p>25</p>  <p>41)</p>	 <p>46)</p>	 <p>51)</p>	
<p>30</p>			
<p>35</p>			
<p>40</p>			
<p>45</p>			
<p>50</p>			
<p>55</p>			
<p>60</p>			
<p>65</p>			

56)		61)		66)		71)	
57)		62)		67)		72)	
58)		63)		68)		73)	
59)		64)		69)		74)	
60)		65)		70)		75)	

ES 2 340 805 T3

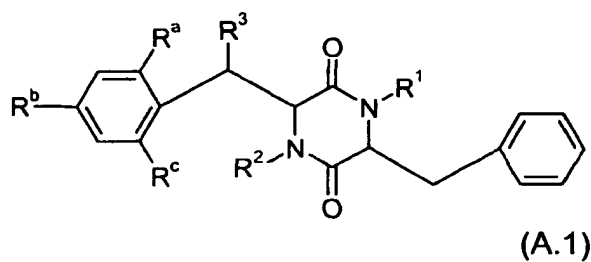
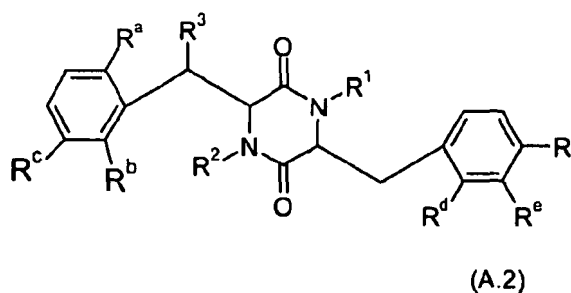


TABLA A.1

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.1.1	NO ₂	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,187 min m/z=435,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.1.2	NO ₂	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,079 min m/z=435,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.1.3	F	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,702 min m/z=359,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.1.4	Cl	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,962 min m/z=375,3 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.1.5	F	F	F	CH ₃	CH ₃	H	2,737 min m/z=377,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.1.6	F	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,808 min m/z=359,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.1.7	Cl	F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,042 min m/z=375,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.1.8	F	F	F	CH ₃	CH ₃	H	2,950 min m/z=377,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.1.9	NO ₂	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,808 min m/z=386,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.1.10	NO ₂	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,068 min m/z=402,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.1.11	NO ₂	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,716 min m/z=386,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.1.12	NO ₂	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	2,938 min m/z=402,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.1.13	NO ₂	79)	H	CH ₃	CH ₃	H	2,324 min m/z=455 [M ⁺]	



ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.1	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	1)	H	H	H	65°C	
A.2.2	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	2)	H	H	H	130°C	
A.2.3	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	3)	H	H	H	74°C	
A.2.4	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	4)	H	H	H	207°C	
A.2.5	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	5)	H	H	H	176°C	
A.2.6	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	6)	H	H	H	117°C	
A.2.7	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	7)	H	H	H	m/z=472,1 [M+H] ⁺	
A.2.8	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	8)	H	H	H	155°C	
A.2.9	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	9)	H	H	H	201 °C	
A.2.10	NO ₂	H	H	NH ₂	CH ₃	H	H	H	H	2,483 min m/z=369,2 [M+H] ⁺ 177°C	Diast. 1
A.2.11	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	1)	H	H	H	120°C	
A.2.12	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	3)	H	H	H	124°C	
A.2.13	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	4)	H	H	H	184°C	
A.2.14	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	5)	H	H	H	118°C	
A.2.15	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	5)	H	H	H	68°C	
A.2.16	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	4)	H	H	H	162°C	
A.2.17	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	3)	H	H	H	140°C	
A.2.18	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	1)	H	H	H	139°C	
A.2.19	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	5)	H	H	H	68°C	
A.2.20	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	4)	H	H	H	162°C	
A.2.21	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	1)	H	H	H	129°C	
A.2.22	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	10)	H	H	H	3,378 min m/z=538,0 [M+H] ⁺	Diast. 2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m/z	m.p.	Diast.
A.2.23	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	10)	H	H	H	3,352 min m/z=538,0 [M+H] ⁺		Diast. 1
A.2.24	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	10)	H	H	H	3,354 min m/z=538,0 [M+H] ⁺		Diast. 3
A.2.25	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	2,579 min m/z=354,0 [M+H] ⁺		Diast. 1
A.2.26	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	2,651 min m/z=354,0 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.27	F	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,867 min m/z=341,1 [M+H] ⁺		
A.2.28	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,134 min m/z=357,2 [M+H] ⁺		
A.2.29	Ph	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,400 min m/z=399,1 [M+H] ⁺		Diast. 1
A.2.30	11)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,873 min m/z=477,1 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.31	Ph	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,416 min m/z=399,1 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.32	11)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,823 min m/z=477,1 [M+H] ⁺		Diast. 1
A.2.33	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,536 min m/z=368,0 [M+H] ⁺		Diast. 1
A.2.34	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,640 min m/z=368,0 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.35	NO ₂	F	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,733 min m/z=386,1 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.36	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	F	H	H	2,496 min m/z=371,9 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.37	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	F	H	H	2,688 min m/z=386,0 [M+H] ⁺		

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.38	NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,026 min m/z=338,0 [M+H] ⁺	
A.2.39	F	H	H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	2,872 min m/z=394,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.40	12)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,186 min m/z=469,9 [M+H] ⁺	
A.2.41	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	NO ₂	H	H	2,479 min m/z=398,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.42	F	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CF ₃	H	H	3,160 min m/z=409,4 [M+H] ⁺	
A.2.43	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	F	H	2,561 min m/z=371,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.44	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	H	2,729 min m/z=385,9 [M+H] ⁺	
A.2.45	NO ₂	F	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,624 min m/z=386,1 [M+Na] ⁺	Diast. 1
A.2.46	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	F	H	H	2,468 min m/z=371,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.47	NO ₂	H	CH ₃ O-	CH ₃	CH ₂	H	H	H	H	2,571 min m/z=428,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.48	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	F	H	H	2,694 min m/z=385,9 [M+H] ⁺	
A.2.49	F	H	H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	2,921 min m/z=394,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.50	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	NO ₂	H	H	2,464 min m/z=398,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.51	F	H	H	CH ₃	CH	H	CF ₃	H	H	3,071 min m/z=408,9 [M+H] ⁺	

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^c	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.52	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	F	H	2,509 min m/z=371,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.53	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	H	2,630 min m/z=385,9 [M+H] ⁺	
A.2.54	13)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,547 min m/z=381,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.55	13)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,769 min m/z=381,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.56	14)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	m/z=449,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.57	NO ₂	H	H	PhCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	3,398 min m/z=444,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.58	NO ₂	H	H	15)	CH ₃	H	H	H	H	2,932 min m/z=426,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.59	NO ₂	H	H	16)	CH ₃	H	H	H	H	3,361 min m/z=422,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.60	NO ₂	H	H	17)	CH ₃	H	H	H	H	3,337 min m/z=454,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.61	14)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	m/z=448,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.62	NO ₂	H	H	PhCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	3,459 min m/z=444,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.63	NO ₂	H	H	15)	CH ₃	H	H	H	H	2,928 min m/z=426,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.64	NO ₂	H	H	16)	CH ₂	H	H	H	H	3,420 min m/z=422,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.65	NO ₂	H	H	17)	CH ₃	H	H	H	H	3,285 min m/z=454,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.66	NO ₂	H	H	18)	CH ₃	H	H	H	H	3,528 min m/z=490.1 [M+Na] ⁺	Diast. 2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ⁱ	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.67	NO ₂	H	H	18)	CH ₃	H	H	H	H	3,458 min m/z=490,1 [M+Na] ⁺	Diast. 1
A.2.68	NO ₂	H	H	19)	CH ₃	H	H	H	H	3,578 min m/z=502,5 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.69	NO ₂	H	H	20)	CH ₃	H	H	H	H	2,634 min m/z=412,1 [M+H] ⁺	
A.2.70	NO ₂	H	H	19)	CH ₃	H	H	H	H	3,547 min m/z=502,5 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.71	NO ₂	H	H	20)	CH ₃	H	H	H	H	2,634 min m/z=412,1 [M+H] ⁺	
A.2.72	NO ₂	H	H	21)	CH ₃	H	H	H	H	3,844 min m/z=526,5 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.73	NO ₂	H	H	22)	CH ₃	H	H	H	H	3,516 min m/z=458,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.74	NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	1,801 min m/z=338,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.75	NO ₂	H	H	22)	CH ₃	H	H	H	H	3,511 min m/z=458,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.76	NO ₂	H	H	21)	CH ₃	H	H	H	H	3,844 min m/z=526,5 [M+H] ⁺ m/z=526,5[M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.77	NO ₂	H	H	23)	CH ₃	H	H	H	H	3,252 min m/z=449,1 [M+H] ⁺	
A.2.78	NO ₂	H	H	24)	CH ₃	H	H	H	H	3,411 min m/z=480,4 [M+H] ⁺	
A.2.79	NO ₂	H	H	25)	CH ₃	H	H	H	H	3,022 min m/z=449,1 [M+H] ⁺ , 137°C	Diast. 1
A.2.80	NO ₂	H	H	25)	CH ₃	H	H	H	H	3,076 m/z=449,1 [M+H] ⁺	Diast. 2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.81	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	m/z=348,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.82	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	m/z=348,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.83	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	Br	H	H	m/z=433,8 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.84	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	Br	H	m/z=433,8 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.85	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	Br	H	H	m/z=433,8 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.86	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	Br	H	m/z=433,8 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.87	26)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,749 min m/z=459,1 [M+H] ⁺	
A.2.88	NO ₂	H	H	13)	CH ₃	H	H	H	H	2,969 min m/z=412,1 [M+H] ⁺	
A.2.89	NO ₂	H	H	HO-CH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2,565 min m/z=384,1 [M+H] ⁺	
A.2.90	NO ₂	H	H	27)	CH ₃	H	H	H	H	3,419 min m/z=501,1 [M+H] ⁺ , 164°C	
A.2.91	NO ₂	H	H	28)	CH ₃	H	H	H	H	3,011 min m/z=473,1 [M+H] ⁺	
A.2.92	NO ₂	H	H	29)	CH ₃	H	H	H	H	3,562 min m/z=454,1 [M+H] ⁺	
A.2.93	NO ₂	H	H	30)	CH ₃	H	H	H	H	3,115 min m/z=396,1 [M+H] ⁺	
A.2.94	NO ₂	H	H	31)	CH ₃	H	H	H	H	3,728 min m/z=525,2 [M+H] ⁺	
A.2.95	NO ₂	H	H	13)	CH ₃	H	H	H	H	2,998 min m/z=412,1 [M+H] ⁺	
A.2.96	NO ₂	H	H	HO-CH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2,637 min m/z=384,4 [M+H] ⁺	
A.2.97	I	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,101 min m/z=449,0 [M+H] ⁺	

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.98	B(OH) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,260 min m/z=367,1 [M+H] ⁺	
A.2.99	NH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,188 min m/z=380,1 [M+H] ⁺ , 161°C	
A.2.100	32)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,251 min m/z=380,1 [M+H] ⁺ , 145°C	
A.2.101	33)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,876 min m/z=442,1 [M+H] ⁺ , 186°C	
A.2.102	34)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,838 min m/z=448,1 [M+H] ⁺ , 99°C	
A.2.103	35)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,549 min	
A.2.104	36)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,662 min m/z=494,0 [M+H] ⁺	
A.2.105	37)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,431 min m/z=416,1 [M+H] ⁺	
A.2.106	38)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,781 min m/z=464,1 [M+H] ⁺	
A.2.107	39)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,053min m/z=457,1 [M+H] ⁺ , 182°C	
A.2.108	40)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,573 min m/z=396,1 [M+H] ⁺	
A.2.109	41)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,227 min m/z=438,2 [M+H] ⁺	
A.2.110	42)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,310 min m/z=409,2 [M+H] ⁺	

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS α	m.p.	Diast.
A.2.111	43)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,842 min m/z=459,1 [M+H] ⁺		
A.2.112	44)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,988 min m/z=535,1 [M+H] ⁺		
A.2.113	45)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,070 min m/z=478,0 [M+H] ⁺ , 227 °C		
A.2.114	46)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,297 min		
A.2.115	NO ₂	H	H	N≡C-	CH ₃	H	H	H	H	3,079 min m/z=401,0 [M+H] ⁺		
A.2.116 A	NO ₂	H	H	N≡C-CH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2,876 min m/z=393,1 [M+H] ⁺		
A.2.117	NO ₂	H	H	23)	CH ₃	H	H	H	H	3,290 min m/z=449,2 [M+H] ⁺		
A.2.118	NO ₂	H	H	24)	CH ₃	H	H	H	H	3,373 min m/z=460,0 [M+H] ⁺		
A.2.119	HO-	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,460 min m/z=339,1 [M+H] ⁺		
A.2.120	47)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,207 min m/z=497,1 [M+H] ⁺		
A.2.121	48)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,975 min m/z=425,2 [M+H] ⁺		
A.2.122	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	H	2,979 min m/z=448,1 [M+H] ⁺		Diast. 1
A.2.123	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	H	3,055 min m/z=448,1 [M+H] ⁺		Diast. 2
A.2.124	73)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,629 min m/z=381,0 [M+H] ⁺		
A.2.125	HO-	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,330 min m/z=339,1 [M+H] ⁺		

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^c	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.126	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	H	2,984 min m/z=448,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.127	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	H	2,989 min m/z=448,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.128	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	49)	49)	H	2,994 min m/z=404,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.129	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	CN	H	2,417 min m/z=379,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.130	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	NO ₂	H	2,541 min m/z=399,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.131	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	2,543 min m/z=399,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.132	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	26)	H	H	2,779 min m/z=504,1 [M+H] ⁺	
A.2.133	NO ₂	Br	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,034 min m/z=446,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.134	50)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,886 min m/z=419,2 [M+H] ⁺	
A.2.135	HC=C-	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,860 min m/z=347,0 [M+H] ⁺	
A.2.136	NO ₂	Br	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,901 min m/z=445,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.137	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	49)	49)	H	2,934 min m/z=404,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.138	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	CN	H	2,435 min m/z=379,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.139	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	NO ₂	H	2,569 min m/z=399,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.140	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	NO ₂	2,549 min m/z=399,1 [M+H] ⁺	Diast. 2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o. m.p.	Diast.
A.2.141	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	51)	3,473 min m/z=527,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.142	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H-	H	H	I	2,951 min m/z=479,8 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.143	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	F	2,553 min m/z=372,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.144	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	52)	2,027 min m/z=370,0 [M+H] ⁺ tert-butyl-Rest	Diast. 2
A.2.145	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	2,698 min m/z=368,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.146	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	2,758 min m/z=388,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.147	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	49)	49)	2,969 min m/z=404,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.148	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	Cl	2,812 min m/z=388,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.149	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	2,734 min m/z=368,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.150	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	I	H	H	2,736 min m/z=368,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.151	53)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,866 min m/z=389,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.152	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,168 min m/z=391,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.153	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,129 min m/z=391,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.154	Cl	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,308 min m/z=425,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.155	F	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,933 min m/z=375,1 [M+H] ⁺	Diast. 1

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o.m.p.	Diast.
A.2.156	Br	H	F	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,038 min m/z=421,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.157	F	Cl	F	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,965 min m/z=393,3 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.158	55)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,324 min m/z=423,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.159	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,859, min m/z=373,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.160	F	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,116 min m/z=409,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.161	F	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,137 min m/z=389,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.162	F	F	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,625 min m/z=359,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.163	F	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,959 min m/z=375,3 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.164	I	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,046 min m/z=448,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.165	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	51)	3,366 min m/z=527,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.166	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	I	2,929 min m/z=479,8 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.167	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	F	2,585 min m/z=372,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.168	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	52)	2,013 min m/z=370,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.169	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	2,724 min m/z=368,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.170	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	Cl	H	H	2,747 min m/z=388,1 [M+H] ⁺	Diast. 1

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ⁱ	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.171	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	49)	49)	2,941 min m/z=404,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.172	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	Cl	2,823 min m/z=388,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.173	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	2,759 min m/z=368,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.174	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	I	H	H	2,720 min m/z=368,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.175	53)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,931 min m/z=389,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.176	F	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,808 min m/z=359,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.177	Cl	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,251 min m/z=391,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.178	Cl	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,189 min m/z=391,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.179	Cl	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,376 min m/z=424,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.180	F	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,068 min m/z=375,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.181	Br	H	F	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,089 min m/z=421,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.182	F	Cl	F	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,062 min m/z=393,3 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.183	55)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,327 min m/z=432,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.184	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,056 min m/z=373,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.185	F	H	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,226 min m/z=409,2 [M+H] ⁺	Diast. 2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.186	F	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,240 min m/z=389,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.187	F	F	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,832 min m/z=359,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.188	F	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,042 min m/z=375,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.189	I	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,071 min m/z=448,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.190	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	2,814 min m/z=422,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.191	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H	2,956 min m/z=422,3 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.192	56)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,625 min m/z=465,0 [M+Na] ⁺	
A.2.193	PO(OH) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	1,942 min m/z=403,0 [M+H] ⁺	
A.2.194	56)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,665 min m/z=443,0 [M+H] ⁺	
A.2.195	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	CN	H	H	2,475 min m/z=379,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.196	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	CN	H	H	2,346 min m/z=379,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.197	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	57)	H	H	3,709 min m/z=566,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.198	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	58)	H	H	3,597 min m/z=568,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.199	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	59)	H	H	126 °C	
A.2.200	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	60)	H	H	3,145 min m/z=466,2 [M+H] ⁺	

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.201	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	60)	H	3,215 min m/z=466,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.202	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	57)	H	3,793 min m/z=566,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.203	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	61)	H	2,433 min m/z=481,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.204	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	58)	H	3,692 min m/z=590,2 [M+Na] ⁺	Diast.1
A.2.205	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	59)	H	2,503 min m/z=465,2 [M+H] ⁺	Diast.1.2
A.2.206	59)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,883 min m/z=434,1 [M+H] ⁺	
A.2.207	61)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,499 min m/z=451,2 [M+H] ⁺	
A.2.208	58)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,813 min m/z=537,2 [M+H] ⁺	
A.2.209	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	57)	H	H	3,777 min m/z=565,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.210	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	60)	H	H	121 °C	
A.2.211	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	60)	H	3,229 min m/z=466,0 [M+H] ⁺	Diast..2
A.2.212	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	57)	H	3,853 min m/z=566,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.213	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	61)	H	2,485 min m/z=482,2 [M+H] ⁺	Diast..2
A.2.214	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	58)	H	3,697 min m/z=590,1 [M+Na] ⁺	Diast.2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.215	NO ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	59)	H	2,406 min m/z=465,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.216	60)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,352 min m/z=435,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.217	61)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,576 min m/z=451,2[M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.218	58)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,864 min m/z=537,2 [M+H] ⁺	Diast..2
A.2.219	62)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,695 min m/z=403,1 [M+H] ⁺	
A.2.220	1	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,014 min m/z=448,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.221	1	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,041 min m/z=448,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.222	NO ₂	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,035 min m/z=402,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.223	63)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,009 min m/z=395,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.224	NO ₂	H ₂ C=CH	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,981 min m/z=394,0 [M+H] ⁺	
A.2.225	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CN	H	H	2,592 min m/z=393,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.226	NO ₂	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,919 min m/z=402,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.227	63)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,864 min m/z=395,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.228	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CN	H	H	2,525 min m/z=393,2 [M+H] ⁺ , 184°C	Diast. 1
A.2.229	NO ₂	H	H	H ₂ N-	CH ₃	H	H	H	H	2,599 min m/z=369,2 [M+H] ⁺ , 115°C	Diast. 2

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.230	NO ₂	Cl	63)	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,095 min m/z=474,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.231	NO ₂	Cl	13)	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,882 min m/z=460,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.232	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	C(O)NH ₂	H	H	2,051 min m/z=411,0 [M+H] ⁺	
A.2.233	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	COOH	H	H	2,401 min m/z=412,0 [M+H] ⁺	
A.2.234	NO ₂	Cl	63)	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,172 min m/z=474,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.235	NO ₂	Cl	13)	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,970 min m/z=460,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.236	C(O)H	H	H	CH ₃	CH ₂	H	H	H	H	2,317 min m/z=351,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.237	64)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,184 min m/z=366,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.238	65)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,774 min m/z=380,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.239	C(O)H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,564 min m/z=351,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.240	64)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,473 min m/z=366,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.241	65)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,943 min m/z=380,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.242	66)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	1,828 min m/z=336,0 1,920 min m/z=336,0 [M+H] ⁺	
A.2.243	67)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,864 min m/z=501,0 [M+H] ⁺	

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.244	68)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,152 min m/z=396,0 [M+H] ⁺	
A.2.245	69)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,512 min m/z=408,0 [M+H] ⁺	
A.2.246	70)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,307 min m/z=409,5 [M+H] ⁺	
A.2.247	71)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,402 min m/z=367,0 [M+H] ⁺	
A.2.248	72)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	3,528 min m/z=423,1 [M+H] ⁺	
A.2.249	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	73)	H	H	H	2,778 min m/z=426,1 [M+H] ⁺	
A.2.250	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	73)	H	H	H	2,828 min m/z=426,4 [M+H] ⁺	
A.2.251	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	73)	H	H	H	2,851 min m/z=426,4 [M+H] ⁺	
A.2.252	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	73)	H	H	H	2,827 min m/z=426,4 [M+H] ⁺	
A.2.253	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	74)	H	H	H	3,426 min m/z=474,2 [M+H] ⁺	
A.2.254	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	74)	H	H	H	3,481 min m/z=474,5 [M+H] ⁺	
A.2.255	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	74)	H	H	H	3,483 min m/z=474,5 [M+H] ⁺	
A.2.256	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	74)	H	H	H	3,479 min m/z=474,5 [M+H] ⁺	
A.2.257	75)	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	181°C	
A.2.258	75)	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	73°C	
A.2.259	75)	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	108°C	

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.260	75)	NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	108°C	
A.2.261	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	HO-	H	H	H	2,548 min m/z=384,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.262	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	HO-	H	H	H	2,483 min m/z=384,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.263	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	HO-	H	H	H	2,548 min m/z=384,4 [M+H] ⁺	Diast. 3
A.2.264	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	HO-	H	H	H	2,484 min m/z=384,4 [M+H] ⁺	Diast. 4
A.2.265	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	76)	H	H	H	2,687min m/z=462,0 [M+H] ⁺	Diast. 3
A.2.266	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	76)	H	H	H	2,700 min m/z=461,9 [M+H] ⁺	Diast. 4
A.2.267	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	76)	H	H	H	2,740 min m/z=462,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.2.268	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	76)	H	H	H	2,754 min m/z=462,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.2.269	NO ₂	H	H	H	CH ₃	76)	H	H	H	2,475 min m/z=447,9 2,593 min m/z=447,9 [M+H] ⁺	
A.2.270	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	77)	H	H	H	109°C	Diast. 1
A.2.271	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	77)	H	H	H	109°C	Diast. 2
A.2.272	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	77)	H	H	H	144°C	Diast. 3
A.2.273	78)	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	m/z=404,05 [M] ⁺	
A.2.274	CH=CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	2,980 m/z=349,1 [M+H] ⁺	
A.2.275	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	80)	H	H	H	145°C	

ES 2 340 805 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	R ^d	R ^e	R ^f	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.2.276	Br	F	F	CH ₃	CH ₃	76)	H	H	H	3,030 m/z=531,0 [M] ⁺	

ES 2 340 805 T3

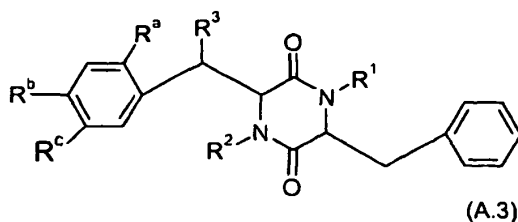


TABLA A3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.3.1	NO ₂	CH ₃ O-	CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃	H	2,668 min m/z=428,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.3.2	NO ₂	CH ₃ O-	CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃	H	2,571 min m/z=428,0 [M+H] ⁺	Diast. 1

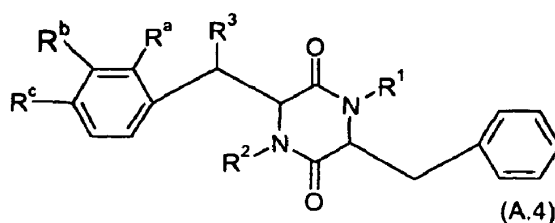


TABLA A4

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
A.4.1	Cl	CH ₃	H ₃ CS-	CH ₃	CH ₃	H	3,354 min m/z=417,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.2	Cl	CH ₃	H ₃ CS-	CH ₃	CH ₃	H	3,397 min m/z=417,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.4.3	Cl	54)	H	CH ₃	CH ₃	H	3,513 min m/z=399,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.4	Cl	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,281 min m/z=425,4 [M+H] ⁺	
A.4.5	Cl	CH ₃	H ₃ CS-	CH ₃	CH ₃	H	3,389 min m/z=417,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.6	F	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	2,927 min m/z=375,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.7	F	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,739 min m/z=359,4 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.8	F	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,096 min m/z=409,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.9	Cl	Cl	H ₃ CO-	CH ₃	CH ₃	H	3,088 min m/z=421,4 [M+H] ⁺	Diast. 1

ES 2 340 805 T3

Nr.	R ^a	R ^b	R ^c	R ¹	R ²	R ³	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
5 A.4.10	F	F	F	CH ₃	CH ₃	H	2,872 min m/z=377,2 [M+H] ⁺	Diast. 1
A.4.11	Cl	54)	H	CH ₃	CH ₃	H	3,557 min m/z=399,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
10 A.4.12	Cl	CH ₃	H ₃ CS-	CH ₃	CH ₃	H	3,428 min m/z=417,1 [M+H] ⁺	Diast. 2 Diast. 2
15 A.4.13	F	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,052 min m/z=375,3 [M+H] [*]	Diast. 2
A.4.14	F	F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,965 min m/z=359,4 [M+H] ⁺	Diast. 2
20 A.4.15	F	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,209 min m/z=409,2 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.4.16	Cl	Cl	H ₃ CO-	CH ₃	CH ₃	H	3,102 min m/z=421,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
25 A.4.17	F	F	F	CH ₃	CH ₃	H	2,999 min m/z=377,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
30 A.4.18	Cl	Cl	H ₃ CO-	CH ₃	CH ₃	H	3,138 min m/z=421,3 [M+H] ⁺	
A.4.19	NO ₂	13)	H	CH ₃	CH ₃	H	2,764 min m/z=426,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
35 A.4.20	NO ₂	13)	H	CH ₃	CH ₃	H	2,754 min m/z=426,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
De manera análoga se prepararon otros compuestos de la fórmula I que se encuentran listados en las siguiente tabla A.5.								

TABLA A5

Nr.	Nombre	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.
45 A.5.1	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,474 min m/z=360,3 [M+H] ⁺	Diast. 1
50 A.5.2	1,4-Dimetil-3-(2-nitro-bencil)-6-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,564 min m/z=373,9 [M+H] ⁺	Diast. 1
55 A.5.3	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,374 min m/z=360,3 [M+H] ⁺	Diast. 2
A.5.4	1,4-Dimetil-3-(2-nitro-bencil)-6-tiofen-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	2,418 min m/z=373,9 [M+H] ⁺	Diast. 2
60 A.5.5	1,4-Dimetil-3,6-bis-(2-nitro-bencil)-piperazin-2,5-diona	2,666 min m/z=412,9 [M+H] ⁺	
65 A.5.6	3-Bencil-1,4-dimetil-6-(2-nitro-bencil)-piperazin-2,5-diona	2,868 min m/z=382,1 3,192 min m/z=382,1 [M+H] ⁺	

ES 2 340 805 T3

Nr.	Nombre	RT HPLC/MS o m.p.	Diast.	
5	A.5.7	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-tetrazol-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	1,753 min m/z=346,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
	A.5.8	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-tetrazol-2-ilmetil-piperazin-2,5-diona	1,829 min m/z=346,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
10	A.5.9	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperazin-2,5-diona	1,669 min m/z=345,1 [M+H] ⁺	Diast. 1
15	A.5.10	N-{2-[2-(5-Bencil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-il)-acetil]-3-nitro-fenil}-formamida	2,504 min m/z=461,1 [M+Na] ⁺	
	A.5.11	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piperazin-2,5-diona	1,671 min m/z=345,1 [M+H] ⁺	Diast. 2
20	A.5.12	3-Bencil-1,3-dimetil-6-(2-nitro-bencil)-piperazin-2,5-diona	2,652 min m/z=368,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
	A.5.13	3-Bencil-1,3-dimetil-6-(2-nitro-bencil)-piperazin-2,5-diona	2,696 min m/z=368,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
25	A.5.14	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-piridin-3-ilmetil-piperazin-2,5-diona	1,555 min m/z=355,0 [M+H] ⁺	Diast. 1
	A.5.15	1-Metil-6-(2-nitro-bencil)-3-piridin-3-ilmetil-piperazin-2,5-diona	1,580 min m/z=355,0 [M+H] ⁺	Diast. 2
30	A.5.16	Éster metilo de ácido metansulfónico-(5-bencil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-il)-(2-brompiridin-3-ilo)	2,530 min m/z = 498 [M+H] ⁺	
35	A.5.17	Éster metilo de ácido metanosulfónico -[1,4-dimetil-3,6-dioxo-5-(tiofen-2-ilmetil) piperazin-2-il]-(2-nitrofenilo)	2,575 min m/z = 468,1 [M+H] ⁺	

Los productos se caracterizaron mediante HPLC/MS (High Performance Liquid Chromatographie combinada con espectrometría de masas), mediante NMR o por su punto de fusión.

Columnas de HPLC: columna RP-18 (Chromolith Speed ROD de Merck KgaA, Alemania) Eluente: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA)/agua + 0.1% TFA en un gradiente de 5:95 a 95:5 en 5 minutos a 40°C.

MS: Quadrupol Elektrospray Ionisation, 80 V (positiv Modus)

Los compuestos I y sus sales útiles en la agricultura son adecuados como herbicidas tanto como mezclas de isómeros como también en forma de los isómeros puros. Son adecuados como tales o como producto formulado de manera correspondiente. Los productos herbicidas que contienen el compuesto I o Ia, combaten muy bien el crecimiento de vegetales en áreas no cultivadas, particularmente en grandes cantidades de aplicación. En cultivos como trigo, arroz, maíz, soja y algodón, estos actúan contra la maleza y yerbas dañinas sin perjudicar de manera significativa las plantas cultivadas. Este efecto se produce ante todo en cantidades bajas de aplicación.

Dependiendo de los métodos respectivos de aplicación, los compuestos I o Ia, o bien los productos que los contienen pueden emplearse en un segundo número de plantas de cultivo para eliminar vegetales indeseados. Por ejemplo se toman en consideración los siguientes cultivos:

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

ES 2 340 805 T3

Además, los compuestos I también pueden usarse en cultivos que son tolerantes contra la acción de herbicidas gracias a la reproducción que incluye métodos de ingeniería genética.

Además, los compuestos I también pueden usarse en cultivos que son tolerantes contra insectos o infestación de hongos debido a la reproducción que incluye métodos de ingeniería genética.

Además, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I también son adecuados para la defoliación y/o desecación de partes vegetales por lo cual se toman en consideración plantas cultivables como algodón, patata, colza, girasol, frijol de soya o habas. A este respecto se han encontrado productos para la desecación y/o defoliación de los vegetales, métodos para la elaboración de estos productos y métodos para la desecación y/o defoliación de vegetales con los compuestos de la fórmula I.

Como desecantes son adecuados los compuestos de la fórmula I, en particular para desecar las partes de las plantas cultivables que crecen sobre la superficie de la tierra, como patata, colza, girasol y soya, aunque también cereales. De esta manera se hace posible un cosechamiento mecánico completo de estas plantas cultivables importantes.

La facilidad de cosechar es de interés económico que se hace posible por la disminución o reducción en el tiempo de la adherencia al árbol en el caso de las frutas cítricas, olivas o en el caso de otras especies y variedades de frutas con núcleo, piedra y cáscaras. El mismo mecanismo, es decir, la estimulación de la formación de tejido de separación entre la parte de la fruta u hoja y el vástago de las plantas también es esencial para un buen deshojamiento controlable de las plantas aprovechables, como el algodón.

Además, el acortamiento del intervalo de tiempo en el que las plantas de algodón individuales maduran conduce a una calidad incrementada de las fibras después de la cosecha.

Los compuestos I, o bien los productos herbicidas que los contienen, pueden aplicarse, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas aspergibles directamente, polvos, suspensiones, también de suspensiones o dispersiones, emulsiones acuosas, oleosas u otras, al cien por ciento, dispersiones oleosas, pastas, polvos para espolvorear, materiales para esparcir o granulados, materiales para asperger, nebulizar, espolvorear, dispersar, regar o para el tratamiento del material de semilla o bien para la mezcla con el material de semilla. Las formas de aplicación dependen de los propósitos de uso; en cualquier caso deben asegurar la distribución más fina posible de los ingredientes activos de la invención.

Los productos herbicidas contienen una cantidad herbicida efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I o de una sal útil en la agricultura y adyuvantes usuales para la formulación de productos de protección de vegetales.

Ejemplos de auxiliares adyuvantes de la formulación de productos para la protección de las plantas son sustancias adyuvantes inertes, sustancias soporte sólidas, sustancias tensioactivas (tales como productos dispersantes, coloides de protección, emulsionantes, hidratantes y adhesivos), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, anticongelantes, antiespumantes, opcionalmente colorantes y, para formulaciones de semillas, pegantes.

Ejemplos de espesantes (es decir, compuestos que dan a la formulación una conducta modificada de flujo, es decir alta viscosidad en estado de reposo y baja viscosidad en estado de movimiento) son polisacáridos como goma xantano (Kelzan[®] de la empresa Kelco), Rhodopol[®] 23 (Rhone Poulenc) o Veegum[®] (Firma R.T. Vanderbilt) así como minerales laminados orgánicos e inorgánicos como Attaclay[®] (empresa Engelhardt).

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

Pueden adicionarse bactericidas para la estabilización de la formulación acuosa de herbicida. Ejemplos de bactericidas son bactericidas a base de diclorofeno y bencilalcoholhemiformal (Proxel[®] de la empresa ICI o Acticide[®] RS de la empresa Thor Chemie y Kathon[®] MK de la empresa Rohm & Haas) así como derivados de isotiazolinona como alquilisotiazolinonas y benzisotiazolinonas (Acticide MBS de la empresa Thor Chemie)

Ejemplos de productos anticongelantes son etilenglicol, propilenglicol, urea o glicerina.

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

Ejemplos de pegantes son polivinilpirrolidona, Polivinilacetato, alcohol polivinílico y tilosa.

ES 2 340 805 T3

Como aditivos inertes se toman en consideración, por ejemplo:

Fracciones de aceite mineral con punto de ebullición entre medio y alto, como querosene o aceite diesel, además aceites de alquitrán de carbón, así como aceites de procedencia vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo parafina, tetrahidronaftalina, naftalinas alquiladas o sus derivados, bencenos alquilados o sus derivados, alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol, ciclohexanol, cetonas como ciclohexanona o solventes fuertemente polares como, por ejemplo, aminas tales como N-metilpirrolidona o agua.

Sustancias de soporte sólidas son tierras minerales como ácidos de sílice, geles de sílice, silicatos, talco, caolina, piedra caliza, cal, tiza, bolo, loess, arcilla, dolomita, tierras diatomáceas, sulfato de calcio y de magnesio, óxido de magnesio, plásticos molidos, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, urea y productos vegetales como harina de cereales, harina de corteza, de madera, y de cáscaras de nueces, polvo de celulosa u otras sustancias sólidas de soporte.

Como sustancias tensioactivas (adyuvantes, hidratantes, adhesivos, dispersantes y emulsionantes) se toman en consideración las sales de metal alcalino, de metal alcalino térreo, de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácidos ligninosulfónicos (por ejemplo, del tipo Borrespers, Borregaard), ácidos fenolsulfónicos, ácidos naftalinosulfónicos, (del tipo Morwet, Akzo Nobel) y ácido dibutilnaftalinosulfónico (del tipo Nekal, BASF AG), así como de ácidos grasos, alquil- y alquilarilsulfonatos, sulfatos de alquilo, de éter laurilo y de alcohol graso, así como sales de hexa-, hepta- y octadecanoles sulfatados y de éteres glicol de alcohol graso, productos de condensación de naftalina sulfonada y sus derivados con formaldehído, productos de condensación de la naftalina o bien de los ácidos naftalinsulfónicos con fenol y formaldehído, éter de polioxietilenoctilfenol, isooctil-, octil- o nonilfenol etoxilado, éter de alquilfenil-, tributilfenilpoliglicol, alquilarilpolieter alcoholes, isotridecilaalcohol, condensados de óxido de etileno de alcohol graso, aceite de ricino etoxilado, polioxietilenaalquiléter o polioxipropilenaalquiléter, éter acetato de alcohol laurílico poliglicol, éster de sorbit, líquidos residuales de lignino-sulfito y proteínas, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), almidones modificados hidrofólicamente, alcohol polivinílico (del tipo Mowiol de Clariant), policarboxilatos (BASF AG, del tipo Sokalan), polialcoxilatos, polivinilamina (BASF AG, del tipo Lupamin), polietilenoimina (BASF AG, del tipo Lupasol), polivinilpirrolidona y sus copolímeros.

Los productos en polvo, para esparcir y espolvorear, pueden prepararse mediante mezcla o molienda conjunta de las sustancias activas con una sustancia sólida de soporte.

Los granulados, por ejemplo los granulados recubiertos, granulados impregnados y granulados homogéneos, pueden prepararse mediante enlace de los ingredientes activos con los soportes sólidos.

Las formas acuosas de aplicación pueden prepararse a partir de concentrados de emulsión, suspensiones, pastas, polvos hidratables o granulados capaces de dispersarse en agua mediante adición de agua. Para la preparación emulsiones, pastas o dispersiones oleosas los compuestos de la fórmula I o Ia pueden homogenizarse en agua como tales o disueltos en un aceite o solvente por medio de hidratantes, adhesivos, dispersantes o emulsionantes. Aunque también pueden prepararse concentrados compuestos de la sustancia activa, hidratantes, adhesivos, dispersantes o emulsionantes y eventualmente solventes o aceite, los cuales son adecuados para diluirse en agua.

Las concentraciones de los compuestos de la fórmula I en las formulaciones listas para aplicar pueden variar en amplios rangos. Las formulaciones contienen en general 0,001 a 98% en peso, preferiblemente 0,01 hasta 95% en peso, de al menos un ingrediente activo. Los ingredientes activos se emplean en una pureza de 90% hasta 100%, preferiblemente 95% hasta 100% (según espectro NMR).

Los compuestos de acuerdo con la invención I pueden formularse como sigue, por ejemplo:

1. *Productos para la dilución con agua*

A *Concentrados solubles en agua*

10 partes en peso de ingrediente activo se disuelven con 90 partes en peso de agua o un solvente soluble en agua. Como alternativa se añaden hidratantes u otras sustancias auxiliares. Al diluirse con agua se disuelve el ingrediente activo. De esta manera se obtiene una formulación con un contenido de ingrediente activo del 10% en peso.

B *Concentrados capaces de dispersarse*

20 Partes en peso de ingrediente activo se disuelven en 70 partes en peso de ciclohexanona con la adición de 10 partes en peso de un agente dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. Al diluir con agua resulta una dispersión. El contenido de ingrediente activo es de 20% en peso.

ES 2 340 805 T3

C Concentrados capaces de emulsionarse

15 Partes en peso de ingrediente activo se disuelven en 75 partes en peso de un solvente orgánico (por ejemplo alquiloaromáticos), con la adición de Ca-dodecilsulfonato y etoxilado de aceite de ricino (respectivamente 5 partes en peso). Al diluir con agua resulta una emulsión. La formulación tiene 15% en peso de contenido de ingrediente activo.

D Emulsiones

10 25 Partes en peso de ingrediente activo se disuelven en 35 partes en peso de un solvente orgánico (por ejemplo, alquiloaromáticos) con la adición de Ca-dodecilsulfonato y etoxilado de aceite de ricino (respectivamente 5 partes en peso). Esta mezcla se vierte a 30 partes por peso de agua y se lleva a una emulsión estable por medio de una máquina de emulsión (por ejemplo Ultraturax). Al diluir con agua resulta una emulsión. La formulación tiene un contenido de ingrediente activo de 25% en peso.

E Suspensiones

20 20 Partes en peso de ingrediente activo se trituran con la adición de 10 partes en peso de dispersantes e hidratantes y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico en un molino de esferas de agitación para producir una suspensión fina de ingrediente activo. Al diluir con agua resulta una suspensión estable del ingrediente activo. El contenido de ingrediente activo en la formulación es de 20% en peso.

F Granulados capaces de dispersarse en agua y solubles en agua

25 50 Partes en peso de ingrediente activo se molieron finamente con la adición de 50 partes en peso de dispersante e hidratante y por medio de un aparato industrial (por ejemplo de extrusión, una torres de aspersión, lecho fluidificado) se elaboraron granulados capaces de dispersarse en agua o solubles en agua. Al diluir en agua resulta una dispersión estable o solución del ingrediente activo. La formulación tiene un contenido de ingrediente activo de 50% en peso.

G Polvo capaz de dispersarse en agua y soluble en agua

35 75 Partes en peso de ingrediente activo se muelen con adición de 25 partes en peso de dispersante e hidratante, así como de gel de sílice en un molino de álabe - rotor. Al diluir con agua resulta una dispersión estable o una solución del ingrediente activo. El contenido de ingrediente activo de la formulación es de 75% en peso.

H Formulaciones de gel

40 En un molino de bolas se muelen 20 partes en peso de ingrediente activo, 10 partes en peso de dispersante, 1 parte en peso de gelificante y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para producir una suspensión fina. Al diluir con agua resulta una suspensión estable con 20% en peso de contenido de ingrediente activo.

2. Productos para aplicación directa

I Polvos

50 5 Partes en peso de ingrediente activo se muelen finamente y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolina finamente particulada. De esta manera se obtiene un producto para espolvorear con 5% en peso de contenido de ingrediente activo.

J Granulados (GR, FG, GG, MG)

60 0,5 partes en peso de ingrediente activo se muelen finamente y se enlazan con 99,5 partes en peso de soporte. En este caso los métodos corrientes son la extrusión, el secado por aspersión o el lecho fluidizado. De esta manera se obtiene un granulado para aplicación directa con 0,5% en peso de contenido de ingrediente activo.

K Soluciones ULV (UL)

65 10 Partes en peso de ingrediente activo se disuelven en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo xileno. De esta manera se obtiene un producto para aplicación directa con 10% en peso de contenido de ingrediente activo.

ES 2 340 805 T3

A continuación se indican formulaciones concretas:

5 I 20 Partes en peso del compuesto de la fórmula I se disuelven en una mezcla que se compone de 80 partes en peso de benceno alquilado, 10 partes en peso del producto de adición de 8 hasta 10 mol de óxido de etileno a 1 mol de ácido oleico-N-monoetanolamida, 5 partes en peso de sal de calcio del ácido dodecibencenosulfónico y 5 partes en peso del producto de adición de 40 mol de óxido de etileno a 1 mol de aceite de ricino. Vertiendo y distribuyendo finamente la solución en 100 000 partes en peso de agua se obtiene una dispersión acuosa que contiene 0,02% en peso del ingrediente activo.

10 II 20 Partes en peso del compuesto de la fórmula I se disuelven en una mezcla que se compone de 40 partes en peso de ciclohexanona, 30 partes en peso de isobutanol, 20 partes en peso del producto de adición de 7 mol de óxido de etileno a 1 mol de isooctilfenol y 10 partes en peso del producto de adición de 40 mol de óxido de etileno a 1 mol de aceite de ricino. Vertiendo y distribuyendo finamente la solución en 100 000 partes en peso de agua se obtiene una dispersión acuosa que contiene 0,02% en peso del ingrediente activo.

15 III 20 Partes en peso del compuesto de la fórmula I se disuelven en una mezcla que se compone de 25 partes en peso de ciclohexanona, 65 partes en peso de una fracción de aceite mineral con un punto de ebullición de 210 hasta 280°C y 10 partes en peso del producto de adición de 40 mol de óxido de etileno a 1 mol de aceite de ricino. Vertiendo y distribuyendo finamente la solución en 100 000 partes en peso de agua se obtiene una dispersión acuosa que contiene 0,02% en peso del ingrediente activo.

20 IV 20 Partes en peso del compuesto de la fórmula I se mezclan bien con 3 partes en peso de la sal de sodio del ácido diisobutilnaftalinsulfónico, 17 partes en peso de la sal sódica de un ácido ligninosulfónico de una lejía residual de sulfito y 60 partes en peso de gel de sílice en forma de polvo y se muelen en un molino de martillo. Distribuyendo finamente la mezcla en 20 000 partes en peso de agua se obtiene un caldo de aspersión que contiene 0,1% en peso del ingrediente activo.

25 V 3 Partes en peso del compuesto de la fórmula I se mezclan con 97 partes en peso de caolina finamente particulada. De esta manera se obtiene un producto para espolvorear que contiene 3% en peso del ingrediente activo.

30 VI 20 Partes en peso del compuesto de la fórmula I se mezclan íntimamente con 2 partes en peso de sal cálcica del ácido dodecibencenosulfónico, 8 partes en peso de poliglicol éter de alcohol graso, 2 partes en peso de sal sódica de un condensado de fenol-urea-formaldehído y 68 partes en peso de un aceite mineral parafínico. Se obtiene una dispersión oleosa estable.

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

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

45 La aplicación de los compuestos I o de los productos herbicidas que los contienen puede efectuarse según el método de pre-emergencia o de post-emergencia o en conjunto con la semilla de una planta de cultivo. También existe la posibilidad de aplicar productos herbicidas o ingredientes activos regando el material de semilla pretratado de una planta de cultivo con los productos herbicidas o con los ingredientes activos. Si los ingredientes activos son menos tolerables para ciertas plantas de cultivo, pueden emplearse técnicas de aplicación en las que las composiciones herbicidas se aspergen con la ayuda de equipo de aspersión de tal manera que, en cuanto sea posible, no entren en contacto con las hojas de las plantas de cultivo sensibles, mientras que los ingredientes activos alcanzan las hojas de los vegetales indeseables que crecen debajo o la superficie del suelo sin cubierta (post-directed, lay-by).

50 En otra forma de realización la aplicación de los compuestos de la fórmula I o de los herbicidas puede efectuarse mediante tratamiento del material de semilla.

55 El tratamiento de las semillas comprende esencialmente todas las técnicas conocidas por el experto en la materia ("seed dressing, seed coating, seed dusting, seed soaking, seed film coating, seed multilayer coating, seed encrusting, seed dripping, y seed pelleting") que se basan en los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención o en los productos preparados a partir de los mismos. En tal caso, los productos herbicidas pueden aplicarse diluidos o sin diluir.

60 El término material de semilla comprende semillas de todos los tipos, como por ejemplo granos, simientes, frutas, bulbos, esquejes y formas similares. El término material de semilla describe preferiblemente aquí granos y simientes.

65 Como material de semilla puede emplearse el material de semilla de las plantas provechosas arriba mencionadas pero también el material de semilla de plantas transgénicas u obtenidas mediante métodos convencionales de cultivo.

ES 2 340 805 T3

Las dosis de aplicación de ingrediente activo alcanzan, según el objetivo del control, de la estación del año, de las plantas objetivo y de la etapa de crecimiento, 0.001 hasta 3.0, preferiblemente 0.01 hasta 1.0 kg/ha de sustancia activa (s. a.). Para el tratamiento de semillas se emplean los compuestos I habitualmente en cantidades de 0,001 hasta 10 kg por 100 kg de material de semilla.

Para ampliar el espectro de acción y para alcanzar efectos sinérgicos los compuestos de la fórmula I pueden mezclarse con un gran número de representantes de otros grupos herbicidas o de ingredientes activos reguladores de crecimiento y luego aplicarse en conjunto. Por ejemplo, como partes de la mezcla se toman en consideración 1,2,4-tiadiazoles, 1,3,4-tiadiazoles, amidas, ácido aminofosfórico y sus derivados, aminotriazoles, anilidas, ácido (het)-ariloxiacético y sus derivados, ácido benzoico y sus derivados, benzotiadiazinonas, 2-aril-1,3-ciclohexandionas, 2-hetero-1,3-ciclohexandionas, hetero-aril-cetonas, benziloxazolidinonas, derivados de meta-CF₃-fenilo, carbamatos, ácido quinolincarboxílico y sus derivados, cloracetanilidas, derivados de éter de ciclohexenona-oxima, diazinas, ácido dicloropropiónico y sus derivados, dihidrobenzofuranos, dihidrofuran-3-onas, dinitroanilinas, dinitrofenoles, difeniléteres, dipiridilos, ácidos halocarboxílicos y sus derivados, ureas, 3-feniluracilos, imidazoles, imidazolinonas, N-fenil-3,4,5,6-tetrahidroftalimididas, oxadiazoles, oxiranos, fenoles, ariloxi- o heteroariloxifenoxi propionatos, ácido fenilacético y sus derivados, ácido fenilpropiónico y sus derivados, pirazoles, fenilpirazoles, piridazinas, ácido piri-dincarboxílico y sus derivados, éter de pirimidilo, sulfonamidas, sulfonilureas, triazinas, triazinonas, triazolinonas, triazolcarboxamidas, uracilos, fenilpirazolininas e isoxazolininas y sus derivados.

Además, puede ser de provecho aplicar los compuestos I solos o en combinación junto con otros herbicidas o también mezclados aún con otros productos protectores de plantas, por ejemplo con productos para controlar las plagas o los hongos fitopatógenos o las bacterias. Además, es de interés la miscibilidad con soluciones de sal mineral que se emplean para tratar deficiencias nutricionales y de microelementos. También pueden adicionarse otros aditivos como aceites y concentrados aceitosos no fitotóxicos.

Parte B

Ejemplos de aplicación

El efecto herbicida de los compuestos de la fórmula I pudo mostrarse mediante ensayos en invernadero:

Como envases de los cultivos sirvieron macetas plásticas con arena arcillosa con alrededor de 3,0% de humus como sustrato. Las semillas de las plantas bajo prueba se sembraron por separado según las especies.

En el tratamiento de pre-emergencia, los ingredientes activos suspendidos o emulsionados en agua se aplicaron directamente después de sembrar por medio de boquillas de distribución fina. Los envases se irrigaron ligeramente para promover la germinación y el crecimiento y a continuación se cubrieron con cubiertas plásticas impermeables hasta que las plantas se han arraigado: esta cubierta provocó una germinación uniforme de las plantas bajo prueba siempre que ésta no se viera perjudicada por los ingredientes activos.

Para el propósito del tratamiento post-emergencia las plantas bajo prueba se dejaron crecer primero hasta una altura de 3 hasta 15 cm y luego se trataron con el ingrediente suspendido o emulsionado en agua. Para esto, las plantas bajo prueba se sembraron o bien directamente y se dejaron crecer en los mismos recipientes o bien se dejaron crecer por separado primero como plántulas y se plantaron unos días antes del tratamiento en las macetas de ensayo. Las plantas se mantuvieron específicamente según la especie a temperaturas de 10 - 25°C o bien 20 - 35°C. El período de ensayo se extendió por 2 hasta 4 semanas.

Durante este tiempo las plantas se cuidaron y se evaluó su reacción a los tratamientos individuales.

Se evaluó según una escala de 0 hasta 100. En este caso 100 significa no emergencia de las plantas o destrucción completa de al menos las partes por encima de la tierra y 0 significa ningún daño o el curso normal de crecimiento. Una buena actividad herbicida está dada en valores de al menos 70 y una muy buena actividad herbicida está dada en valores de al menos 85.

ES 2 340 805 T3

Las plantas usadas en los ensayos de invernadero se componían de las siguientes especies:

Nombre en latín	Nombre en castellano	Nombre en inglés
Amaranthus retroflexus (AMARE)	Bledo, calalú, quichuicha, hisquilite, achita	pig weed
Chenopodium album (CHEAL)	Hierba racimosa blanca, apazote blanca	lambsquaters
Setaria viridis (SETVI)	Almorejo verde	green foxtail
Setaria faberi (SETFA)	Almorejo de Faber	giant foxtail
Echinochloa crus galli (ECHCG)	Pata de gallo	barnyard grass
Alopecurus myosuroides (ALOMY)	Alopecuero de los campos	black grass
Avena fatua (AVEFA)	Avena fatua	wild oat
Lolium multiflorum (LOLMU)	Vallico de Italia	raygrass
Apera spica-venti (APESV)	Apera espicaventis	windgrass

Los compuestos A.1.10, A.1.11, A. 2.81, A.2.97, A.2.135, A.2.136, A.2.222, A.2.223, A.2.224, A.2.226, y A.2.267 muestran un muy buen efecto herbicida en el método post-emergencia

En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha los compuestos A.1.10, A.1.11, A.2.135, A.2.222, A.2.223 y A.2.224 en la post-emergencia mostraron un muy buen efecto herbicida frente a CHEAL.

En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha los compuestos A.1.10, A.1.11, A.2.135, A.2.222, A.2.223, A.2.224, A.2.226 y A.2.267 exhibieron un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a AMARE.

En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha los compuestos A.1.10, A.1.11, A.2.97, A.2.136, A.2.222, A.2.223 y A.2.226 exhibieron un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a SETVI.

En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha los compuestos A.2.97, A.2.136 y A.2.224 exhibieron un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a LOLMU.

En el caso de una dosis de aplicación de 3 kg/ha el compuesto A.2.81 exhibió un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a ECHCG. En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha los compuestos A.2.226 y A.2.267 en la post-emergencia frente a ECHCG.

En el caso de una dosis de aplicación de 3 kg/ha el compuesto A.2.105 exhibió un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a ALOMY y AVEFA.

En el caso de una dosis de aplicación de 3 kg/ha los compuestos A.2.64, A.2.65, A.2.133, A.2.135, A.2.251, A.2.255, A.2.265, A.2.267, A.2.273, A.2.274 y A.2.275 exhibieron un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a SETFA. En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha el compuesto A.2.224 exhibió un efecto herbicida muy bueno en la post-emergencia frente a SETFA.

En el caso de una dosis de aplicación de 3 kg/ha los compuestos A.2.64, A.2.105, A.2.133, A.2.135, A.2.265, A.2.267, A.2.273, A.2.274 y A.2.275 exhibieron un efecto herbicida de bueno a muy bueno en la pre-emergencia frente a ECHCG.

En el caso de una dosis de aplicación de 3 kg/ha los compuestos A.1.13, A.5.16, A.2.135, A.2.265, A.2.267, A.2.271, A.2.273 y A.2.276 presentaron un efecto herbicida bueno hasta muy bueno en la pre-emergencia frente a SETIT.

En el caso de una dosis de aplicación de 1 kg/ha los compuestos A.2.97, A.2.136, A.2.224 y A.2.267 exhibieron un efecto herbicida muy bueno en la pre-emergencia frente a APESV.

En el caso de una dosis de aplicación de 3 kg/ha el compuesto A.2.81 exhibió un efecto herbicida muy bueno en la pre-emergencia frente a SETFA.

ES 2 340 805 T3

En el caso de una dosis de aplicación de 0,5 kg/ha el compuesto A.5.17 exhibió un efecto herbicida muy bueno en la pre-emergencia frente a APESV y frente a AMARE.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

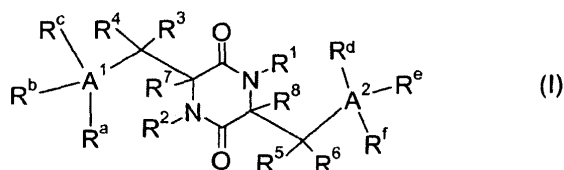
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I



o de las sales útiles en la agricultura de los compuestos de piperazina de la fórmula I como herbicidas, y en la fórmula I las variables tienen los siguientes significados:

R¹ y R², independientemente uno de otro, ciano, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, fenilo, fenil-alquilo de (C₁-C₆), heterociclilo, heterociclil-alquilo de (C₁-C₆); fenil-[alcoxi(de C₁-C₆)carbonil]-alquilo de (C₁-C₆) o fenilheterociclil-alquilo de C₁-C₆; o COR²¹, donde

R²¹ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, hidroxil, alcoxi de C₁-C₆, alquenoiloxi de C₃-C₆, alquiniloxi de o de C₃-C₆, amino, alquil(de C₁-C₆)amino, [di-alquil(de C₁-C₆)]amino, alquenoil(de C₃-C₆)amino, alquinil(de C₃-C₆)amino, alquil(de C₁-C₆)sulfonilamino, N-(alqueno de C₂-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alquinilo de C₂-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alcoxi de C₁-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-amino, N-(alqueno de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, N-(alquinilo de C₂-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-amino, fenilo, fenilamino, fenoxi, naftilo o heterociclilo; o

NR²²R²³, donde

R²² y R²³, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆ o alquil(de C₁-C₆)carbonilo; o

OR²⁴, donde

R²⁴ significa alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, fenilo o fenil-alquilo de C₁-C₆; o

SO₂R²⁵, donde

R²⁵ significa alquilo de C₁-C₆ o fenilo;

Las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas nombradas de los sustituyentes de R¹ y R² pueden estar parcial o totalmente halogenadas y/o pueden tener uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxil, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil de C₁-C₄]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carboniloxi;

y R¹ puede significar adicionalmente hidrógeno;

R³ es un residuo R²⁶, OR²⁷, SR²⁸, NR²⁹R³⁰ o N(OR³¹)R³², donde

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ y R³², independientemente uno de otro, significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, haloalquinilo de C₃-C₆, formilo, alquil(de C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil(de C₃-C₆)carbonilo, alquenoil(de C₂-C₆)carbonilo, alquinil(de C₂-C₆)carbonilo, alcoxi(de C₁-C₆)-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(de C₁-C₆)carbonilo, alquenoil(de C₂-C₆)oxicarbonilo, alquinil(de C₃-C₆)oxicarbonilo, alquil(de C₁-C₆)aminocarbonilo, alquenoil(de C₃-C₆)aminocarbonilo, alquinil(de C₃-C₆)aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₆)sulfonilaminocarbonilo, alquilo de C₁-C₆aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₆)]aminocarbonilo, N-(alqueno de C₃-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alquinilo de C₃-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alcoxi de C₁-C₆)-N-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alqueno de C₃-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alquinilo de C₃-C₆)-N-(alcoxi de C₁-C₆)-aminocarbonilo, di-(alquilo de C₁-C₆)-aminocarbonilo, alquilo de C₁-C₆carbonil-alquilo de C₁-C₆, alcoxi(de C₁-C₆)imino-alquilo de C₁-C₆, N-(alquil(de C₁-C₆)amino)-imino-alquilo de C₁-C₆, N-(di-alquil(de C₁-C₆)amino)-imino-alquilo de C₁-C₆ o [tri-alquil(de C₁-C₄)]sililo, y las partes alifáticas o isocíclicas de los sustituyentes pueden estar sustituidas parcial o totalmente y/o pueden tener uno hasta tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxil, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil(de C₁-C₄)]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carboniloxi; o fenilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, fenilcarbonilo, fenilcarbonil-alquilo de C₁-C₆, fenoxicarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, N-

ES 2 340 805 T3

(alquil(de C₁-C₆)-N-(fenil)-aminocarbonilo, fenil-alquil(de C₁-C₆)carbonilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo de C₁-C₆, heterocicililcarbonilo, heterocicililcarbonil-alquilo de C₁-C₆, heterocicililoxycarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, heterocicililsulfonilaminocarbonilo, N-(alquil(de C₁-C₆)-N-(heterocicilil)-aminocarbonilo, o heterocicilil-alquil(de C₁-C₆)carbonilo, donde las partes fenilo o heterocíclico de los sustituyentes pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o pueden tener uno a tres de los siguientes grupos: nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄; o

S(O)_nR³³, en donde

n significa 1 ó 2; y

R³³ significa alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆ o fenilo, y donde el sustituyente fenilo puede estar halogenado parcial o totalmente y/o puede tener de uno a tres de los siguientes grupos: nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄; y

R³⁰ y R³¹, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆, donde las partes alifáticas o isocíclicas de los sustituyentes pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o pueden tener uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil(de C₁-C₄)]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carboniloxi, fenilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, heterociclilo o heterocicilil-alquilo de C₁-C₆, donde las partes de fenilo o heterociclilo de los sustituyentes pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o pueden tener uno hasta tres de los siguientes grupos: nitro, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄;

R⁴, R⁵, R⁶, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆, donde las partes alifáticas mencionadas de los sustituyentes de R⁴, R⁵ o R⁶ pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o pueden tener uno hasta tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil(de C₁-C₄)]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquilo de C₁-C₄carboniloxi;

R₃ y R₄ también pueden significar en conjunto un grupo ceto;

R⁷, R⁸, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, que puede estar halogenado parcial o totalmente y/o puede tener de uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil(de C₁-C₄)]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carboniloxi;

A¹, A², independientemente uno de otro, significan arilo o heteroarilo, con la excepción de indolilo, donde R^a está enlazado en posición orto en relación con el sitio de conexión de A¹ en un átomo de C o de N de A¹ y donde R^a tiene uno de los significados indicados a continuación:

R^a significa halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alcadieno de C₄-C₁₀, alquinilo de C₂-C₆, [tri-alquil(de (C₁-C₆)-silitil)-alquinilo de C₂-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, alquil(de C₁-C₆)tio, alquil(de C₁-C₆)sulfinito, arilo, fenil-alquilo de C₁-C₆, fenil-alqueno de C₂-C₆, fenilsulfonil-alquilo de C₁-C₆, heterociclilo, heterocicilil-alquilo de C₁-C₆ o fenil-[alcoxi(de C₁-C₆)carbonilo]-alquilo de C₁-C₆, Z¹P(O)(OR⁹)₂, Z²B(OR¹⁰)₂, donde

R⁹ y R¹⁰ significan respectivamente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ y R¹⁰ en Z²B(OR¹⁰)₂ pueden formar juntos una cadena de alqueno de C₂-C₄; o

Z³COR¹¹, donde

R¹¹ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₂-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alqueno(de C₃-C₆)oxi, alquino(de C₃-C₆)oxi, amino, alquil(de C₁-C₆)amino, [di-alquil(de C₁-C₆)]amino, alcoxi(de C₁-C₆)amino, [di-alcoxi(de C₁-C₆)]amino, alquilo(de C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(de C₁-C₆)aminosulfonilamino, [di-alquil(de C₁-C₆)-amino]sulfonilamino, alqueno(de C₃-C₆)amino, alquino(de C₃-C₆)amino, N-(alqueno(de C₂-C₆))-N-(alquil(de C₁-C₆))-amino, N-(alquino(de C₂-C₆))-N-(alquil(de C₁-C₆))-amino, N-(alquino(de C₂-C₆))-N-(alcoxi(de C₁-C₆))-amino, N-(alquino(de C₂-C₆))-N-(alcoxi(de C₁-C₆))-amino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclilo; o

Z⁴NR¹²R¹³, donde

R¹² y R¹³, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, alquilo(de C₁-C₆)carbonilo, cicloalquil(de C₃-C₆)carbonilo, [di-alquil(de C₁-C₆)-amino]carbonilo, alcoxi(de C₁-C₆)carbonilo, alcoxi(de C₁-C₆)carbonil-

ES 2 340 805 T3

alquilo de C₁-C₆, alquil(de C₁-C₆)sulfonilo, alquil(de C₁-C₆)aminosulfonilo, [di-alquil(de C₁-C₆)amino]sulfonilo, fenilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo o heterociclicarbonilo; o

$Z^5CH=N-O-R^{14}$, donde R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; o

Z^6OR^{15} , donde

R¹⁵ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, cicloalquinilo de C₃-C₆, alquil(de C₁-C₆)carbonilo, alcoxi(de C₁-C₆)carbonil-alquilo de C₁-C₆, [di-alcoxi(de C₁-C₆)carbonil]-alquilo de C₁-C₆, fenilo o fenil-alquilo de C₁-C₆; o

$Z^7SO_2R^{16}$, donde R¹⁶ significa alquilo de C₁-C₆ o fenilo; y donde

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, independientemente uno de otro, significan un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH(R¹⁷)-, -S-CH(R¹⁸)-, -S(O)-CH(R¹⁹)- o -SO₂CH(R²⁰)-, y donde R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰, independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; y donde las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas mencionadas del sustituyente R^a pueden estar halogenadas parcial o totalmente y/o pueden tener uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil(de C₁-C₄)]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(de C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carbonilo; y

R^b, R^c, R^d, R^e y R^f significan respectivamente, independientemente uno de otro, hidrógeno o tienen uno de los significados indicados para R^a; y

donde dos residuos R^a, R^b o R^c, enlazados en átomos de anillo aledaños de A¹ o dos residuos R^d, R^e o R^f enlazados en átomos de anillo de A², también pueden representar alquilenos de C₃-C₆ lineal, el cual puede estar halogenado parcial o totalmente y el cual puede tener de uno a tres de los siguientes grupos: ciano, hidroxilo, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, [di-alquil(de C₁-C₄)]-amino, alquil(de C₁-C₄)carbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxi(de C₁-C₄)carbonilo, aminocarbonilo, alquil(de C₁-C₄)aminocarbonilo, [di-alquil(C₁-C₄)]aminocarbonilo o alquil(de C₁-C₄)carbonilo; donde un grupo CH₂ en alquilenos de C₃-C₆ puede reemplazarse por un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo o un grupo sulfonilo y donde uno o dos grupos CH₂ no aledaños en alquilenos de C₃-C₆ pueden estar respectivamente reemplazados por oxígeno, azufre o un grupo NR³⁴, donde R³⁴ tiene uno de los significados indicados para R¹².

2. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según la reivindicación 1, donde A¹ y A², independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo.

3. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, donde A¹ y A², independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de fenilo, furilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

4. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, donde A¹ representa fenilo o piridinilo.

5. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 hasta 4, donde A² representa fenilo o tienilo.

6. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, donde:

R^a se selecciona entre halógeno, ciano, nitro, alqueno de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, Z¹P(O)(OR⁹)₂, Z³COR¹¹, Z⁴NR¹²R¹³, Z⁵CH=N-O-R¹⁴, Z⁶OR¹⁵, Z⁷SO₂R¹⁶, alquil(de C₁-C₆)tio, alquil(de C₁-C₆)sulfonilo, arilo y heterociclico,

donde

Z¹ significa un enlace o CH₂ y R⁹ y R¹⁰ significan respectivamente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

Z³ significa un enlace y R¹¹ significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, alqueno(de C₃-C₆)oxi, alquil(de C₃-C₆)oxi, amino, alquil(de C₁-C₆)amino, [di-alquil(de C₁-C₆)]amino, alcoxi(de C₁-C₆)amino, N-alcoxi(de C₁-C₆)-N-alquil(de C₁-C₆)amino, alquil(de C₁-C₆)sulfonilamino, alquil(de C₁-C₆)aminosulfonilamino, [di-alquil(de C₁-C₆)amino]sulfonilamino, fenilo, fenoxi, fenilamino, naftilo o heterociclico; o

Z⁴ significa un enlace o CH₂ y R¹² y R¹³, independientemente uno de otro, significa hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, alquinilo de C₃-C₆, alquil(de C₁-C₆)carbonilo, [di-alquil(de C₁-C₆)amino]carbonilo, alcoxi(de C₁-C₆)carbonilo, alquil(de C₁-C₆)sulfonilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo, o heterociclicarbonilo; o

Z⁵ significa un enlace o CH₂ y R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; o

ES 2 340 805 T3

Z⁶ significa un enlace o CH₂ y R¹⁵, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₃-C₆, alquino de C₃-C₆, alquil(de C₁-C₆)carbonilo, alcoxi(de C₁-C₆)carbonil-alquilo de C₁-C₆, fenilo o fenil-alquilo de C₁-C₆; o

Z⁷ significa un enlace y R¹⁶ es alquilo de C₁-C₆ o fenilo; y

R^b, R^c, R^d, R^e y R^f, independientemente uno de otro, representan hidrógeno, tienen uno de los significados nombrados para R^a, así como adicionalmente pueden representar:

alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, [tri-alquil(C₁-C₆)silil]-alquino de C₂-C₆;

y donde las partes alifáticas, cíclicas o aromáticas nombradas de los sustituyentes R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f pueden estar halogenadas parcial o totalmente.

7. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, donde

R¹ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₆; y

R² significa alquilo de C₁-C₆;

donde alquilo de C₁-C₆ en R¹ y R² puede estar halogenado parcial o totalmente.

8. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, donde

R³ representa R²⁶ o OR²⁷, donde

R²⁶ y R²⁷, independientemente uno de otro, significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alquil(de C₁-C₆)carbonilo, fenil-alquilo de C₁-C₆ o fenilcarbonilo, donde las partes alifáticas o aromáticas nombradas de los sustituyentes pueden estar halogenadas parcial o totalmente, o un grupo SO₂R₃₁, donde

R³¹ significa alquilo de C₁-C₆ o fenilo, y donde el sustituyente de fenilo puede estar halogenado parcial o totalmente y/o puede tener uno hasta tres grupos alquilo de C₁-C₆.

9. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, donde R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ representan hidrógeno.

10. Uso de compuestos de piperazina de la fórmula I según una de las reivindicaciones precedentes, en las que ambos centros de quiralidad en el anillo de piperazina tienen la configuración (S,S).

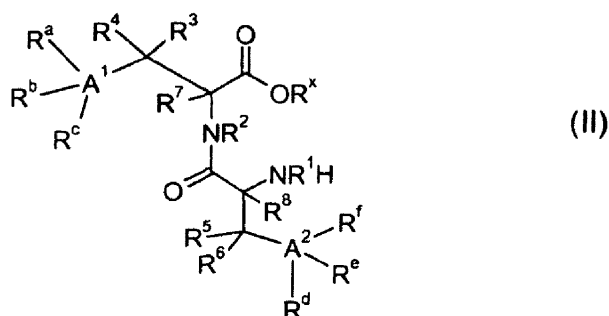
11. Producto que contiene una cantidad efectiva como herbicida de al menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal útil en la agricultura de I según una de las reivindicaciones 1 hasta 10 y agentes auxiliares usuales para la formulación de productos para la protección de las plantas.

12. Método para la elaboración de productos según la reivindicación 11, **caracterizado** porque se mezcla una cantidad efectiva como herbicida de al menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal de I, útil en la agricultura, según una de las reivindicaciones 1 hasta 10 y productos auxiliares usuales para la formulación de agentes para la protección de las plantas.

13. Método para el control del crecimiento indeseado de plantas, **caracterizado** porque se deja actuar una cantidad efectiva como herbicida de al menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o de una sal de I útil en la agricultura según una de las reivindicaciones 1 hasta 10 sobre plantas, sus semillas y/o su espacio vital.

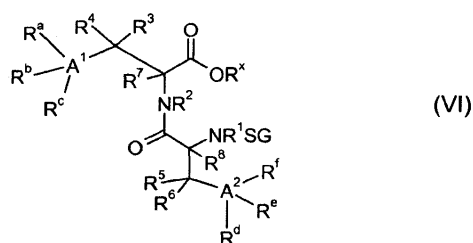
14. Compuestos de piperazina de la fórmula general I según una de las reivindicaciones precedentes a excepción de los compuestos de la fórmula I, donde A¹ y A² significan fenilo, R¹ significa metilo, R² significa hidrógeno o metilo, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ significan hidrógeno, los sustituyentes R^a y R^b representan respectivamente hidroxilo, los cuales están ubicados en las dos posiciones orto del anillo de fenilo A¹, y R^c, R^d, R^e y R^f significan hidrógeno, además se exceptúan los compuestos de la fórmula I, donde A¹ representa fenilo y A² significa 4-imidazolilo o A¹ representa 4-imidazolilo y A² significa fenilo, además se exceptúan compuestos de la fórmula I, en los que A¹ representa fenilo, R^a significa cloro, R^b y R^c representan hidrógeno, el grupo A²(R^dR^eR^f) representa o-clorofenilo, R¹ y R² significan metilcarbonilo y R³ hasta R⁸ significan respectivamente hidrógeno.

15. Dipéptidos de la fórmula II,



En la que las variables A^1 , A^2 , $R^1 - R^8$, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f tienen el significado indicado para la fórmula I y en la cual OR^x representa un grupo de partida enlazado por un átomo de oxígeno.

20 16. Dipéptidos de la fórmula VI,



35 en la cual las variables A^1 , A^2 , $R^1 - R^8$, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f tienen el significado indicado para la fórmula I y SG significa un grupo de protección y en la cual OR^x representa un grupo de partida enlazado por un átomo de oxígeno.