



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 390**

51 Int. Cl.:
C07D 241/08 (2006.01)
A01N 43/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08760876 .6**
96 Fecha de presentación : **11.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2054394**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

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

30 Prioridad: **12.06.2007 EP 07110125**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2010

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

72 Inventor/es: **Hupe, Eike;**
Seitz, Thomas;
Witschel, Matthias;
Song, Dschun;
Moberg, William Karl;
Parra Rapado, Liliana;
Stelzer, Frank;
Vescovi, Andrea;
Newton, Trevor William;
Reinhard, Robert;
Sievernich, Bernd;
Grossmann, Klaus;
Ehrhardt, Thomas;
Rack, Michael y
Kibler, Elmar

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 efecto herbicida.

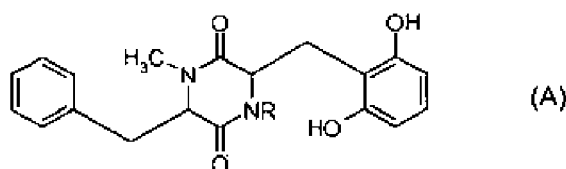
La presente invención se refiere a compuestos de piperazina de la fórmula general I definida en lo que sigue y su aplicación como herbicidas. La invención se refiere además a un agente para la protección de las plantas y un método para combatir el crecimiento no deseado de las plantas.

En las taxtominas A y B producidas por el patógeno de plantas *S. scabies* (King R. R. *et al.*, J. Agric. Food Chem. (1992) 40, 834-837) se trata de una sustancia natural con un anillo central de piperazin-2,5-diona, la cual en la posición 3 porta un radical 4-nitro-indol-3-ilmetilo y en la posición 2 porta dado el caso un radical bencilo sustituido con OH. Debido a su efecto de deterioro sobre las plantas, se investigó la posibilidad de aplicar esta clase de compuestos como herbicida (King R. R. *et al.*, J. Agric. Food Chem. (2001) 49, 2298-2301).

La EP-A 181152 y EP-A 243122 describen compuestos de piperazina estructuralmente similares y su aplicación como agonistas del factor activador Platelet.

La WO 99/48889, WO 01/53290 y WO 2005/011699 describen compuestos de 2,5-dicetopiperazina, los cuales en la posición 3 o 6 exhiben un radical 4-imidazolilo ligado sobre un grupo metileno o metino y en la otra la posición 3 o 6 exhibe un radical bencilo o bencilideno. En estos compuestos se trata de principios activos antitumor.

La US 2003/0171379 A1 describe la aplicación de mactanamida, una dicetopiperazina fungistática de la fórmula A,



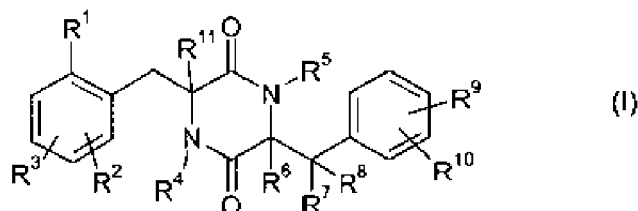
donde R representa H o metilo, como principio activo inhibidor de la inflamación en la medicina.

La antigua inscripción de patente PCT/EP2006/070271 (= WO 2007/077201) describe compuestos de 2,5-dicetopiperazina, los cuales cada caso en la posición 3 y la posición 6 exhiben un radical arilo o hetarilo enlazado sobre un grupo metileno.

Un objetivo de la presente invención es poner a disposición compuestos con efecto herbicida. En particular, deberían ponerse a disposición compuestos que exhiban un elevado efecto herbicida, en particular ya en bajas cantidades de aplicación y cuya compatibilidad frente a los cultivos vegetales para un uso comercial sea alta.

Este y otros objetivos fueron logrados mediante los compuestos de la fórmula I definidos en lo que sigue y mediante sus sales adecuadas para la agricultura.

Son objetivos de la presente invención por consiguiente compuestos de piperazina de la fórmula general I



donde

R¹ es elegido de entre halógeno, ciano, nitro, Z-C(=O)-R₁₂, fenilo y un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros, el cual exhibe como átomos del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, elegidos de entre O, N y S, donde fenilo y el radical heterocíclico son no sustituidos o pueden exhibir 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1a}, los cuales independientemente uno de otro son elegidos de entre halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-

C₄, y donde Z representa un enlace covalente o un grupo CH₂; R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, [di-(C₁-C₆)-alquil]amino, alcóxiamino C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilaminosulfonilamino C₁-C₆, [di-(C₁-C₆)-alquilamino]sulfonilamino, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, N-(alqueno C₂-C₆)-N-(alquilo C₁-C₆)-amino, N-(alquino C₂-C₆)-N-(alquilo C₁-C₆)-amino, N-(alcoxi C₁-C₆)-N-(alquilo C₁-C₆)-amino, N-(alqueno C₂-C₆)-N-(alcoxi C₁-C₆)-amino, N-(alquino C₂-C₆)-N-(alcoxi C₁-C₆)-amino, fenilo, fenoxi o fenilamino; donde las partes alquilo en los radicales enumerados bajo R¹² pueden estar parcial o totalmente halogenadas y las partes fenilo en los radicales enumerados bajo R¹² pueden portar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{12a}, los cuales son elegidos de entre halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

R² son hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, bencilo o un grupo S(O)_nR²¹, donde R²¹ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y n representa 0, 1 o 2;

R³ es hidrógeno o halógeno;

R⁴ es alquilo C₁-C₄, alqueno C₃-C₄ o alquino C₃-C₄;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄ o un grupo C(=O)⁵¹, donde R⁵¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R⁶ representa alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁷, R⁸ independientemente uno de otro representan hidrógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, haloalquoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁹, R¹⁰ independientemente uno de otro son elegidos de entre hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄; y

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

así como las sales de estos compuestos adecuadas para la agricultura.

Es también objetivo de la presente invención el empleo de compuestos de piperazina de la fórmula general I o de las sales utilizables en agricultura de compuestos de piperazina de la fórmula I, como herbicidas, es decir para combatir el daño de las plantas.

Son objetivos de la presente invención también agentes que contienen por lo menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o una sal de I utilizable en la agricultura y sustancias auxiliares comunes para la formulación de agentes para la protección de plantas.

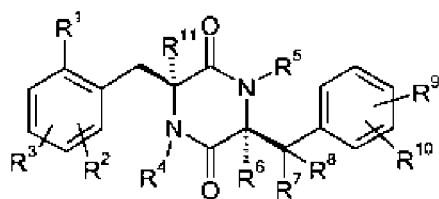
Es además objetivo de la presente invención un método para combatir el crecimiento no deseado de las plantas, en el cual actúa una cantidad con efecto herbicida de por lo menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o una sal utilizable en agricultura de I, sobre plantas, sobre sus semillas y/o sobre su hábitat.

La invención se refiere además a un método y productos intermedios para la producción de compuestos de la fórmula I.

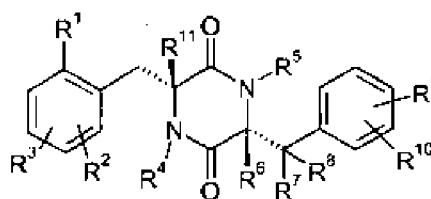
Se deducen otras formas de operación de la presente invención en las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos. Se entiende que las características de los objetivos acordes con la invención anteriormente mencionadas y las que serán aclaradas posteriormente, son aplicables no sólo en las respectivas combinaciones indicadas sino también en otras combinaciones, sin dejar el marco de la invención.

Con referencia a la disposición de ambos grupos benéficos en la posición 3 y en la posición 6, los compuestos de la fórmula I pueden exhibir una disposición cis o trans. Son objetivos de la invención tanto los isómeros cis y los isómeros trans como también sus mezclas.

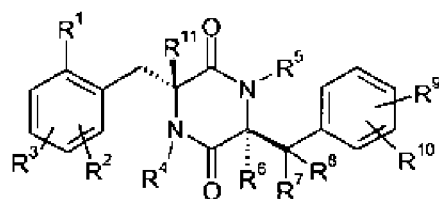
Los compuestos de la fórmula I exhiben en cada caso un centro de quiralidad tanto en la posición 3 como también en la posición 6 del anillo de piperazina. De ahí que el compuesto I existe en forma de cuatro diferentes isómeros de configuración (S,S)-I, (R,R)-I, (R,S)-I y (S,R)-I, donde en cada caso 2 de estos isómeros de configuración se comportan mutuamente como imagen e imagen especular, como se muestra en la siguiente representación. De allí que el compuesto I puede estar presente en forma de enantiómero puro así como de mezcla de enantiómeros, por ejemplo como mezcla de (S,S)-I con (R,R)-I o como mezcla de (R,S)-I con (S,R)-I, o mezcla de diastereoisómeros, como por ejemplo como mezcla de todos los 4 diastereoisómeros.



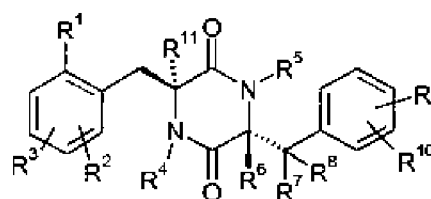
(S,S)-I



(R,R)-I



(R,S)-I



(S,R)-I

Son objetivos de la invención tanto los enantiómeros puros o diastereoisómeros como también sus mezclas.

Los compuestos de la fórmula I pueden también estar presentes en forma de sus sales utilizables en la agricultura, donde en general no depende del tipo de sal. En general, entran en consideración las sales de los cationes o las sales ácidas de adición de los ácidos cuyos cationes, o bien aniones, no afectan de manera negativa el efecto herbicida de los compuestos I.

Como cationes entran en consideración en particular iones de los metales alcalinos, preferiblemente litio, sodio o potasio, de los metales alcalinotérreos, preferiblemente calcio o magnesio, y de los metales de transición, preferiblemente manganeso, cobre, zinc o hierro. Así mismo, puede emplearse amonio como catión, donde en caso de desearse puede reemplazarse uno a cuatro átomos de hidrógeno por alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo, preferiblemente amonio, dimetilamonio, diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutylamonio, 2-(2-hidroxietil-1-oxi)et-1-ilamonio, di(2-hidroxietil-1-il)amonio, trimetilbenzilamonio. Además, entran en consideración iones fosfonio, iones sulfonio, preferiblemente iones tri(alquilo C₁-C₄) sulfonio o sulfoxonio, preferiblemente tri(alquilo C₁-C₄) sulfoxonio.

Son aniones de sales ácidas de adición utilizables en primera línea cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, nitrato, hidrogenocarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato así como los aniones de alcanoácidos C₁-C₄, preferiblemente formiato, acetato, propionato o butirato.

Las partes de moléculas orgánicas mencionadas para los sustituyentes de los compuestos acordes con la invención, representan colectivos para enumeraciones individuales de los miembros individuales de grupos. Cadenas completas de hidrocarburos, como alquilo, halo(gen)alquilo, alquenilo, alquinilo, así como la parte alquilo y alquenilo en alcoxi, halo(gen)alcoxi, alquilamino, dialquilamino, N-alquilsulfonilamino, alqueniloxi, alquiniloxi, alcoxiamino, alquilaminosulfonilamino, dialquilaminosulfonilamino, alquenilamino, alquinilamino, N-(alquenil)-N-(alquil)-amino, N-(alquinil)-N-(alquil)-amino, N-(alcoxi)-N-(alquil)-amino, N-(alquenil)-N-(alcoxi)-amino o N-(alquinil)-N-(alcoxi)-amino pueden ser de cadena recta o ramificada.

El prefijo C_n-C_m- indica el respectivo número de carbonos de la unidad de hidrocarburos. En tanto no se indique de otro modo, los sustituyentes halogenados portan preferiblemente uno a cinco átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular átomos de flúor o cloro.

El significado de halógeno representa en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo.

Además, significan por ejemplo:

Alquilo así como las partes alquilo por ejemplo en alcoxi, alquilamino, dialquilamino, N-alquilsulfonilamino, alquilaminosulfonilamino, dialquilaminosulfonilamino, N-(alquenil)-N-(alquil)-amino, N-(alquinil)-N-(alquil)-amino, N-(alcoxi)-N-(alquil)-amino: radicales de hidrocarburos saturados, de cadena recta o ramificada con uno o más átomos de carbono, por ejemplo 1 a 2, 1 a 4, o 1 a 6 átomos de carbono como por ejemplo alquilo C₁-C₆ como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbuti-

lo, 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 operar acorde con la invención, alquilo representa grupos alquilo pequeños como alquilo C₁-C₄. En otra forma de operar acorde con la invención, alquilo representa grupos alquilo grandes como alquilo C₅-C₆.

Halogenoalquilo (también descrito como haloalquilo): un radical alquilo como se mencionó previamente, cuyos átomos de hidrógeno están parcial o totalmente sustituidos por átomos de halógeno como flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-brometilo, 2-iodetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo así como la parte de cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxi o cicloalquilcarbonilo: grupos de hidrocarburos saturados, monocíclicos con tres o más átomos de carbono, por ejemplo 3 a 6 miembros del anillo de carbono, como ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Alquenilo así como la parte alquenilo por ejemplo en alquencilamino, alquenciloxi, N-(alquenil)-N-(alquil)-amino, N-(alquenil)-N-(alcoxi)-amino: radicales del hidrocarburo con una sola insaturación, de cadena recta o ramificados con uno o más átomos de carbono, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 o 3 a 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo alquenilo C₂-C₆ como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Cicloalquenilo: grupos de hidrocarburo con una insaturación, monocíclicos, con 5 a 6, preferiblemente 5 a 6 miembros del anillo de carbono, 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 alquinioloxi, alquiniilamino, N-(alquinil)-N-(alquil)-amino o N-(alquinil)-N-(alcoxi)-amino: grupos de hidrocarburo de cadena recta o ramificada con dos o más átomos de carbono, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6, o 3 a 6 átomos de carbono y un enlace triple en cualquier posición, por ejemplo alquinilo C₂-C₆ como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Alcoxi: Alquilo, como se definió previamente, cual está enlazado sobre un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi o 1-etil-2-metilpropoxi.

Arilo: radicales de hidrocarburos aromáticos mono o polinucleares con 6 a 14 átomos de carbono, como fenilo, naftilo, antraceno o fenantreno, preferiblemente fenilo o naftilo.

Radicales heterociclos de 5 o 6 miembros: un radical heterocíclico, el cual exhibe 5 o 6 átomos en el anillo donde 1, 2, 3 o 4 son heteroátomos de anillo, los cuales son elegidos de entre O, S y N, donde el radical heterocíclico es saturado, parcialmente insaturado o aromático. Ejemplos de radicales heterocíclicos son:

Anillos saturados enlazados al C, con 5 miembros como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-

ES 2 336 390 T3

ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo;

anillos saturados enlazados al C con 6 miembros, como:

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

anillos saturados enlazados al N con 5 miembros como:

Tetrahidropirrol-1-ilo, Tetrahidropirazol-1-ilo, Tetrahidroisoxazol-2-ilo, Tetrahidroisotiazol-2-ilo, Tetrahidroimidazol-1-ilo, Tetrahidrooxazol-3-ilo, Tetrahidrotiazol-3-ilo;

anillos saturados enlazados al N de 6 miembros como:

Piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo;

anillos parcialmente insaturados enlazados al C con 5 miembros 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, 3,4-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, Δ^3 -1,2-ditiol-3-ilo, Δ^3 -1,2-ditiol-4-ilo, Δ^3 -1,2-ditiol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-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-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo;

anillos parcialmente insaturados enlazados al C con 6 miembros 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-6-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-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,

ES 2 336 390 T3

2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-il-, 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-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-1,2-tiazin-6-ilo, 6H-1,2-oxazin-3-ilo, 6H-1,2-oxazin-4-ilo, 6H-1,2-oxazin-5-ilo, 6H-1,2-oxazin-6-ilo, 6H-1,2-tiazin-3-ilo, 6H-1,2-tiazin-4-ilo, 6H-1,2-tiazin-5-ilo, 6H-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-tiazin-4-ilo, 6H-1,3-tiazin-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-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-4-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-3-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo;

anillos parcialmente insaturados enlazados al N, con 5 miembros 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, 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^2 -tiadiazolin-2-ilo, 1,2,4- Δ^3 -tiadiazolin-2-ilo, 1,2,4- Δ^2 -tiadiazolin-4-ilo, 1,3,4- Δ^2 -tiadiazolin-4-ilo, 1,2,3- Δ^2 -triazolin-1-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-1-ilo, 1,2,4- Δ^2 -triazolin-4-ilo, 1,2,4- Δ^3 -triazolin-1-ilo, 1,2,4- Δ^1 -triazolin-4-ilo;

anillos parcialmente insaturados enlazados al N, con 6 miembros 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-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-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;

ES 2 336 390 T3

anillos heteroaromáticos enlazados al C, con 5 miembros como:

2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, [1 h]-tetrazol-5-ilo y [2H]-tetrazol-5-ilo;

anillos heteroaromáticos entrelazados al C, de 6 miembros como:

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo y 1,2,4-triazin-6-ilo;

anillos heteroaromáticos enlazados al N con 5 miembros como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, [1H]-tetrazol-1-ilo y [2H]-tetrazol-2-ilo.

Los heterociclos previamente mencionados pueden estar sustituidos en la forma indicada. En los heterociclos previamente mencionados un átomo de azufre puede estar oxidado hasta $S=O$ o $S(=O)_2$.

Además, son:

- Alqueniloxi: Alquenilo como se mencionó previamente, el cual esta enlazado sobre un átomo de oxígeno;

- alquiniloxi: Alquinilo como se mencionó previamente, el cual esta enlazado sobre un átomo de oxígeno;

- alquilamino: un grupo NHR, donde R representa alquilo, como se definió anteriormente;

- [dialquil]amino: un grupo $NR'R$, donde R y R' representan alquilo, como se definió anteriormente;

- alcoxi-amino: un grupo $NH(OR)$, donde R representa alquilo como se definió anteriormente;

- alquilsulfonilamino: un grupo $NHS(O)_2R$

- alquilaminosulfonilamino: un grupo $NHS(O)_2NHR$, donde R representa alquilo como se definió anteriormente;

- [dialquilamino]sulfonilamino: un grupo $NHS(O)_2NR'R$, donde R y R' representan alquilo como se definió anteriormente;

- alquenilamino: un grupo NHR, donde R representa alquenilo, como se definió anteriormente;

- alquinilamino: un grupo NHR, donde R representa alquinilo, como se definió anteriormente;

- N-(Alquenil)-N-(alkyl)-amino: un grupo $NR'R$, donde R representa alquenilo y R' representa alquilo, como se definió anteriormente;

- N-(alquinil)-N-(alquil)-amino: un grupo $NR'R$, donde R representa alquinilo y R' representa alquilo, como se definió anteriormente;

- N-(alcoxi)-N-(alquil)-amino: un grupo $NR'R$, donde R representa alquilo y R' representa alcoxi, como se definió anteriormente;

- N-(alquenil)-N-(alcoxi)-amino: un grupo $NR'R$, donde R representa alquenilo y R' representa alcoxi, como se definió anteriormente; y

- N-(alquinil)-N-(alcoxi)-amino: un grupo $NR'R$, donde R representa alquinilo y R' representa alcoxi, como se definió anteriormente.

En una forma particular de operar, las variables de los compuestos de la fórmula I tienen los siguientes significados, donde éstos representan tanto observados para sí mismos como también en combinación mutua, modificaciones particulares de los compuestos de la fórmula I:

ES 2 336 390 T3

R¹ representa en particular ciano, nitro o un radical heteroaromático con 5 o 6 miembros, como se definió anteriormente, el cual exhibe preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o 1 oxígeno o 1 átomo de azufre y dado el caso 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y el cual es no sustituido o puede exhibir 1 o 2 sustituyentes elegidos de entre R^{1a}.

5

En una forma preferida de operar de la invención, R¹ representa ciano o nitro.

10 En otra forma preferida de operar de la invención, R¹ representa radical heteroaromático con 5 o 6 miembros, como se definió anteriormente, el cual preferiblemente exhibe como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre y dado el caso 1 o 2 átomos de nitrógeno y el cual es no sustituido o puede exhibir 1 o 2 sustituyentes elegidos de entre R^{1a}. Son ejemplos de radicales heteroaromáticos preferidos piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirazol-1-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-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo, en particular radicales heteroaromáticos enlazados al C como pirazol-3-ilo, imidazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, [1H]-tetrazol-5-ilo y [2H]-tetrazol-5-ilo, donde los heterociclos aquí mencionados como ejemplo pueden exhibir 1 o 2 sustituyentes elegidos de entre R^{1a}. Son radicales R^{1a} preferidos en particular F, Cl, CN, nitro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

25 Así mismo, se prefieren los compuestos de la fórmula general I y sus sales, donde R¹ representa halógeno, en particular cloro o bromo.

El radical R² representa preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂, fluoroalquilo C₁-C₂, etenilo, alcoxi C₁-C₂ o fluoroalcoxi C₁-C₂, en particular flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etenilo o trifluorometoxi. R² representa de modo particularmente preferido hidrógeno, flúor o cloro.

30 Entre los compuestos de la fórmula I, en los cuales R² es diferente de hidrógeno, se prefieren los compuestos donde R² está dispuesto en posición orto respecto a la posición de enlace del anillo fenilo.

En una forma particularmente preferida de operar, R² representa halógeno, en particular cloro o flúor, el cual está dispuesto en posición orto respecto a la posición de enlace del anillo fenilo.

35 Entre los compuestos de la fórmula I, en los cuales R³ representa halógeno, se prefieren los compuestos donde R³ está dispuesto en posición para respecto al grupo R¹.

40 Entre los compuestos de la fórmula I, en los cuales R³ representa halógeno, se prefieren particularmente aquellos compuestos donde R³ representa flúor o cloro. En otra forma así mismo preferida de operar, R³ representa hidrógeno.

R⁴ representa preferiblemente metilo.

45 R⁵ representa preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, especialmente metilo.

Así mismo se prefieren los compuestos de la fórmula I, donde R⁵ es un grupo C(=O)R⁵¹, donde R⁵¹ tiene uno de los significados mencionados y representa en particular hidrógeno, alquilo C₁-C₄, especialmente metilo o etilo, o representa haloalquilo C₁-C₄, especialmente fluoroalquilo C₁-C₂ como trifluorometilo.

50 R⁶ representa preferiblemente alquilo C₁-C₃, o fluoroalquilo C₁-C₂ I, en particular metilo, etilo, n-propilo o trifluorometilo, I y especialmente metilo o etilo.

Preferiblemente por lo menos uno y en particular ambos radicales R⁷ y R⁸ representan hidrógeno.

55 Entre los compuestos de la fórmula I, en los cuales R⁹ representan un radical diferente de hidrógeno, se prefieren aquellos compuestos donde R⁹ está dispuesto en la posición para respecto al grupo CR⁷R⁸.

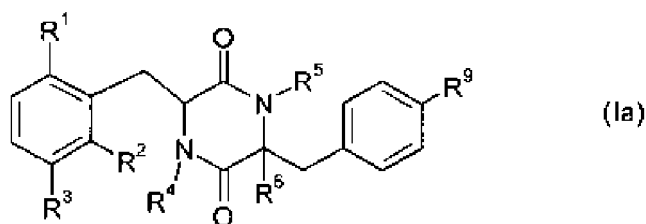
60 Entre los compuestos de la fórmula I, en los cuales R⁹ representa un radical diferente de hidrógeno, se prefieren aquellos compuestos donde R⁹ representa halógeno, en particular flúor o cloro. En otra forma así mismo preferida de operar, R⁹ representa hidrógeno.

R¹⁰ representa preferiblemente hidrógeno.

R¹¹ representa preferiblemente hidrógeno.

65 En el grupo C(O)R¹², R¹² representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C¹-C⁴.

Entre los compuestos de la fórmula I y sus sales se prefieren los compuestos de la fórmula general Ia así como sus sales adecuadas en la agricultura:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 tiene uno de los significados previamente indicados, en particular los significados indicados como preferidos. En particular en la fórmula Ia los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 independientemente uno de otro, sin embargo preferiblemente en combinación, exhiben los siguientes significados:

R^1 ciano o nitro;

R^2 hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_1 - C_2 , etenilo o alcoxi C_1 - C_2 , en particular hidrógeno, flúor o cloro;

R^3 flúor o hidrógeno;

R^4 metilo;

R^5 hidrógeno, metilo o etilo, especialmente metilo;

R^6 metilo o etilo; y

R^9 hidrógeno o halógeno, en particular hidrógeno o flúor.

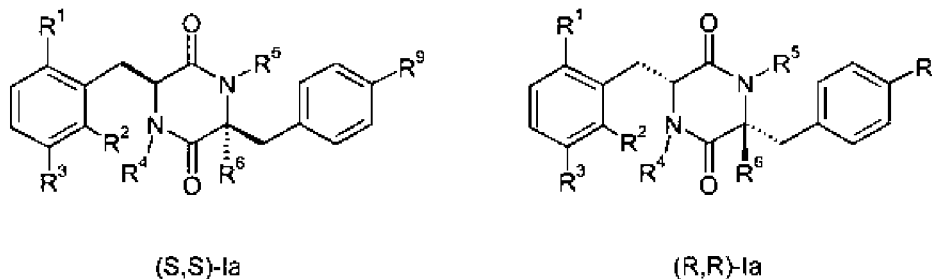
Como ya se aclaró antes, los compuestos de la fórmula I exhiben un centro de quiralidad en cada caso en el átomo de carbono de la posición 3 y de la posición 6 del anillo de piperazina. Se prefieren los compuestos de la fórmula I, donde los grupos bencílicos en la posición 3 y en la posición 6 exhiben una disposición cis respecto al anillo de piperazina, es decir el enantiómero S,S-(S,S)-I y el enantiómero R,R (R,R)-I así como sus mezclas. Así mismo se prefieren las mezclas del(los) compuesto(s) cis con el(los) compuesto(s) trans, donde el(los) compuesto(s) cis está(n) en exceso, en particular mezclas cis/trans con una relación cis/trans de por lo menos 2:1 en particular por lo menos 5:1.

Una forma particularmente preferida de operar se refiere al enantiómero S,S de la fórmula (S,S)-I, así como a mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de I, donde el enantiómero S,S es componente principal y equivale preferiblemente por lo menos a 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% del compuesto I. Así mismo se prefieren las sales adecuadas para la agricultura de los (S,S)-I enantiómeros y mezclas de enantiómeros y mezclas de diastereo isómeros de las sales, donde el enantiómero S,S es componente principal y equivale preferiblemente a por lo menos 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% del compuesto I. Otra y así mismo particularmente preferida forma de operar se refiere a una mezcla racémica del enantiómero S,S, (S,S)-I con el enantiómero R,R, (R,R)-I.

Otra forma de operar de la invención se refiere al enantiómero R,R de la fórmula (R,R)-I, así como a la mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros de I, donde el enantiómero R,R es componente principal y equivale preferiblemente a por lo menos 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% del compuesto I. Otra forma de operar de la invención se refiere a las sales adecuadas para la agricultura del enantiómero (R,R)-I y mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros de las sales, donde el enantiómero R,R es componente principal y equivale preferiblemente a por lo menos 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% del compuesto I.

Se prefieren en particular los enantiómeros puros de la fórmula (S,S)-Ia indicada en lo que sigue, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 exhiben uno de los significados antes indicados, en particular uno de los significados indicados como preferido o como preferido particularmente, así como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de Ia, donde el enantiómero S,S es componente principal y equivale preferiblemente por lo menos a 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% del compuesto Ia. Así mismo se prefieren las sales adecuadas para la agricultura de los enantiómeros (S,S)-Ia y mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de las sales, donde la sal del enantiómero S,S es componente principal y equivale preferiblemente por lo menos a 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% de la sal de Ia. Otra y así mismo preferida forma de operar se refiere a una mezcla racémica de enantiómero S,S, (S,S)-Ia con el enantiómero R,R, (R,R)-Ia.

Otra forma de operar de la invención se refiere a los enantiómeros puros de la fórmula (R,R)-Ia indicada en lo que sigue, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 exhiben uno de los significados antes indicados, en particular uno de los significados indicados como preferido o particularmente preferido, así como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de Ia, donde el enantiómero R,R es componente principal y equivale preferiblemente a por lo menos 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% del compuesto Ia. Otra forma de operar de la invención se refiere a las sales adecuadas para la agricultura de los enantiómeros (R,R)-Ia y mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros de las sales, donde la sal del enantiómero R,R es componente principal y equivale preferiblemente a por lo menos 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% de la sal de Ia.



En particular en la fórmula (S,S)-Ia o bien (R,R)-Ia los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 tienen independiente-mente uno de otro, sin embargo preferiblemente en combinación, los siguientes significados:

R^1 ciano o nitro;

R^2 hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_1 - C_2 , etenilo o alcoxi C_1 - C_2 , en particular hidrógeno, flúor o cloro;

R^3 flúor o hidrógeno;

R^4 metilo;

R^5 hidrógeno, metilo o etilo, especialmente metilo;

R^6 metilo o etilo; y

R^9 hidrógeno o halógeno, en particular hidrógeno o flúor.

Son ejemplos de compuestos preferidos acorde con la invención los compuestos mencionados en lo que sigue así como sus sales:

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo, I,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo

ES 2 336 390 T3

2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitril

2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitril

2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitril

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitril

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitril

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

ES 2 336 390 T3

- 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
3-bencil-6-(2-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
5 3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
10 3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
15 3-bencil-6-(2-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
20 3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
25 3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
30 3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
35 3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
40 3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
45 3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
50 3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
55 3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
60 3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
65 3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

ES 2 336 390 T3

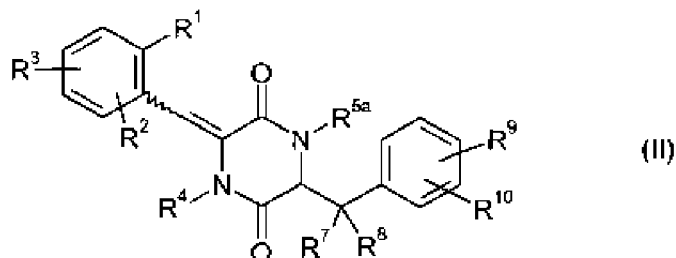
3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 5 3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 10 3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 15 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
 20 3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
 25 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona y
 3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona.

Entre los compuestos y sus sales aquí mencionados a modo de ejemplo, son preferidos los compuestos y sus sales donde en los grupos bencílicos de la posición 3 y de la posición 6 del anillo de piperazina están dispuestos en *cis* mutuamente, mezcla del(los) compuesto(s) *cis* con el(los) compuesto(s) *trans* donde el (los) compuesto(s) *cis* está(n) presentes en exceso, en particular mezclas *cis/trans* con una relación *cis/trans* de por lo menos 2:1, en particular por lo menos 5:1.

Entre los compuestos y sus sales aquí mencionados a modo de ejemplo son preferidos en cada caso el enantiómero S,S y sus sales. Así mismo se prefieren las mezclas de enantiómeros y diastereo isómeros de los compuestos I y sus sales que aquí se mencionan como ejemplo, donde el enantiómero S,S es componente principal y equivale preferiblemente por lo menos a 70%, en particular por lo menos 80% y especialmente por lo menos 90% respectivo compuestos. Otra forma así mismo preferida de operar, se refiere a mezclas racémicas de los respectivos enantiómeros S,S con los respectivos enantiómeros R,R de los compuestos aquí enumerados a modo de ejemplo.

Los compuestos acordes con la invención pueden ser producidos según métodos estándar de la química orgánica, por ejemplo un método (en lo que sigue método A) que abarca las siguientes etapas:

i) Puesta a disposición de un compuesto de la fórmula general II



donde R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ exhiben los significados antes mencionados y R^{5a} exhibe un significado indicado para R⁵, diferente de hidrógeno o representa un grupo protector;

ii) transformación del compuesto II en presencia de una base con un agente de adición de grupo alquilo de la fórmula R⁶-X donde R⁶ exhibe los significados antes mencionados y X representa un grupo nucleófilo saliente que puede ser desplazado; dado el caso, se elimina el grupo protector cuando R^{5a} representa un grupo protector; e

iii) hidrogenación del compuesto obtenido en la etapa ii), donde se obtiene un compuesto de la fórmula I, donde R^{11} representa hidrógeno; o

5 ia) hidrogenación del compuesto II; y

10 iiia) transformación del compuesto obtenido en la etapa iia) con un agente de adición de grupo alquilo de la fórmula R^6-X , donde R^6 exhibe los significados antes mencionados y X representa un grupo nucleófilo saliente que puede ser desplazado, en presencia de una base y dado el caso eliminación del grupo protector, cuando R^{5a} representa un grupo protector, donde se obtiene un compuesto de fórmula I, donde R^{11} presenta hidrógeno;

15 iv) y, dado el caso, transformación en presencia de una base del compuesto de la fórmula I, donde R^{11} presenta hidrógeno, con un agente de adición de alquilo $R^{11}-X$ donde R^{11} representa alquilo C_1-C_4 y X representa un grupo nucleófilo saliente que puede ser desplazado.

20 La adición de alquilo en la etapa ii) o bien iiia) pueden ser ejecutadas de manera análoga a los métodos estándar de adición de grupo alquilo, 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.*, Heterocycles, 45, 1997, 1151, J. Am. Chem. Soc. 105, 1983, 3214, J. Am. Chem. Soc. 124(47) (2002), 14017-14019, Chem. Commun. 1998, 659 o M. Falorni *et al.*, Europ. J. Org. Chem. (8) (2000), 1669-1675.

25 Para ello en la etapa ii) compuestos de piperazina de la fórmula II reacciona con un agente adecuado de adición de grupo alquilo, en lo que sigue compuesto $X-R^6$, donde se obtiene un compuesto de piperazina de la fórmula I (por ejemplo J. Am. Chem. Soc. 105, 1983, 3214).

30 En el agente de adición de alquilo $X-R^6$, X puede significar halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o puede significar $O-SO_2-R^m$ con R_m en el significado de alquilo C_1-C_4 o arilo, los cuales dado el caso están sustituidos por halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo- C_1-C_4 .

35 La reacción ocurre comúnmente a temperaturas en el rango de -78°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de -50°C a 65°C , en particular preferiblemente de -30°C a 65°C . Por regla general la reacción se hace en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

40 Son solvente adecuados los hidrocarburos aromáticos como pentano, hexano, ciclohexano y mezclas de alcanos C_5-C_8 , hidrocarburos aromáticos como tolueno, o-, m- y p-xileno, hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y clorobenceno, éteres como dietiléter, diisopropiléter, tert.-butilmetiléter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas como acetona, metiletilcetona, dietilcetona y tert.-butilmetilcetona, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tert.-butanol, agua, dime-

45 tilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilformamida y dimetilacetamida así como morfolina y N-metilmorfolina y sus mezclas. Son solventes preferidos, tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona o dimetilformamida y sus mezclas.

50 Por regla general la adición del grupo alquilo al compuesto II en la etapa ii) o bien iiia) con el agente de adición del grupo alquilo, es ejecutada en presencia de una base. Son bases adecuadas los compuestos inorgánicos como hidróxidos de metal alcalino y alcalinoterreo como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, solución acuosa de amoníaco, óxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, amidas de metales alcalinos como amida de litio, por ejemplo diisopropilamida de litio, amida de sodio y amida de potasio, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de calcio así como hidrogenocarbonatos de metales alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio, compuestos organometálicos en particular alquilos de metales alcalinos como metillitio, butillitio y fenillitio, halogenuros de alquilmagnesio como cloruro de metilmagnesio así como alcoholatos de metales alcalinos y alcalinotérreos como metanolato de sodio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, tert.-butanolato de potasio, tert.-pentanolato de potasio y dimetoximagnesio, además son bases orgánicas como por ejemplo aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, 2-hidroxipiridina y N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas como colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina así como aminas bicíclicas. Las bases se emplean en general equimolares. Ellas pueden también ser empleadas en exceso o en sí mismas como sol-

55 vente. En una forma preferida de operar las bases se añaden en cantidades equimolares o en cantidades esencialmente equimolares. En otra forma preferida de operar, como base se emplea hidruro de sodio.

60 Grupos protectores adecuados, los cuales entran en consideración como grupo R^{5a} , son en particular los radicales antes mencionados $C(O)R^{51}$, por ejemplo el radical acetilo. La introducción de estos grupos protectores puede ocurrir de manera análoga a los métodos conocidos de la química de grupos protectores, por ejemplo mediante reacción con anhídridos de la fórmula $(R^{51}C(O))_2O$, por ejemplo según los métodos descritos en Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. 1999, John Wiley and Sons, p. 553.

65 La eliminación de un grupo protector R^{5a} puede ocurrir de manera análoga a los métodos conocidos de la química de grupos protectores (ver Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. 1999, John Wiley and Sons, p. 553).

La hidrogenación en la etapa iii) o bien en la etapa iia) puede ocurrir de manera análoga a los métodos conocidos para la reducción de dobles enlaces C=C (ver por ejemplo J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed. John Wiley & Sons 1985, p. 690-700, así como *Peptide Chemistry* 17, 1980, S. 59-64, *Tetrahedron Lett.* 46, 1979, p. 4483-4486).

Frecuentemente la hidrogenación ocurre mediante reacción con hidrógeno en presencia de catalizadores de metales de transición, como por ejemplo catalizadores que contienen como especie activa de metal Pt, Pd, Rh o Ru. Son adecuados tanto catalizadores heterogéneos como catalizadores de soporte y Pd o catalizadores de soporte y Pt, por ejemplo Pd sobre carbón activado, además PtO_2 , así como catalizadores homogéneos. El uso de catalizadores estereoselectivos permite una hidrogenación enantioselectiva del doble enlace (ver *Peptide Chemistry* 17, 1980, S. 59-64, *Tetrahedron Lett.* 46, 1979, p. 4483-4486).

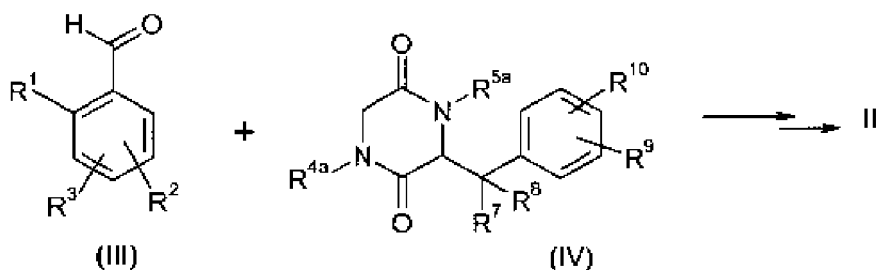
La hidrogenación de II puede ser ejecutada tanto después de la adición del grupo alquilo a II, es decir en la etapa iii), como también antes de la adición del grupo alquilo a II, es decir en la etapa iia).

Dado el caso, en conexión con la eliminación del grupo protector en la etapa ii) o bien iiiia), en la que se obtienen un compuesto I con $R^5 = H$, puede incorporarse un nuevo radical R^5 diferente al hidrógeno mediante adición de alquilo o mediante formación de acilo. Una subsiguiente adición de alquilo o formación de acilo para introducir el radical R^5 puede ocurrir según métodos estándar de la química orgánica, por ejemplo en los métodos indicados antes para las etapas ii) o bien iiiia).

La producción del compuesto I, donde R¹¹ representa alquilo C₁-C₄, ocurre de manera adecuada mediante reacción del compuesto de la fórmula I en presencia de una base, donde R¹¹ representa hidrógeno, con un agente para adición del grupo alquilo R¹¹-X, donde R¹¹ representa alquilo C₁-C₄ y X representa un grupo nucleófilo saliente que puede ser desplazado, por ejemplo halógeno, en particular cloro, bromo o yodo o O-SO₂-R^m con R^m en el significado de alquilo C₁-C₄ o arilo, los cuales dado el caso son sustituidos por halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. Respecto a las condiciones de reacción requeridas para ésta transformación vale de manera análoga lo dicho para la adición del grupo alquilo en la etapa ii) o bien iiiia).

Compuestos de la fórmula II son por lo demás conocidos, por ejemplo a partir de la PCT/EP 2007/050067 (=WO 2007/077247), de cuyo contenido se hace aquí referencia en toda su extensión.

La producción de los compuestos II puede ocurrir por ejemplo mediante reacción de un benzaldehído de la fórmula I con un compuestos de piperazina IV en el sentido de una condensación aldólica, como se esboza en el siguiente esquema:



En las fórmulas III y IV las variables R¹, R², R³, R^{5a}, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados para la fórmula II. R^{4a} representa un grupo protector, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₄ o alquinilo C₃-C₄. Son grupos protectores adecuados para el átomo de nitrógeno del anillo de piperazina en particular grupos acilo, por ejemplo grupos de la fórmula C(O)R⁵², donde R⁵² tiene de los significados indicados para R⁵¹ y en particular representa alquilo C₁-C₄ por ejemplo metilo.

Tales condensaciones aldólicas pueden ser ejecutadas de manera análoga a los métodos descritos en J. Org. Chem. 2000, 65 (24), 8402-8405, Synlett 2006, 677, J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 591, de lo que se hace aquí referencia en toda su extensión.

La condensación aldólica ocurre típicamente en presencia de bases adecuadas. Son bases adecuadas aquellas que se usan comúnmente para las condensaciones aldólicas. Se emplea como base preferiblemente un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo perborato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o sus mezclas.

La reacción ocurre preferiblemente en un solvente inerte, preferiblemente solvente orgánico aprótico. Son en particular ejemplos de solventes adecuados diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, éteres como dietiléter, diisopro-

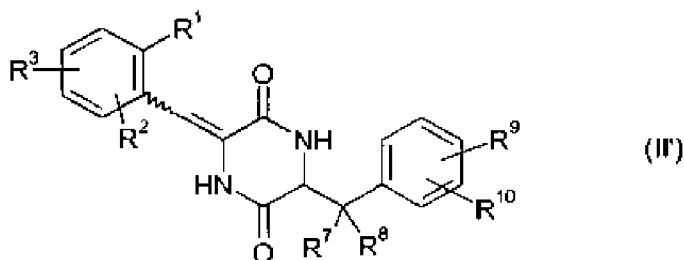
piléter, tert.-butilmetiléter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos como acetonitrilo y propionitrilo, así como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetilacetamida. Los solventes preferidos son elegidos en particular de entre dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetilacetamida.

Las temperaturas necesarias para la condensación aldólica están en general en el rango de 0°C hasta la temperatura de ebullición del solvente empleado y en particular en el rango de 10 a 80°C.

Para la reacción de III con IV ha probado ser ventajoso cuando en el compuesto IV los radicales R^{4a} y R^{5a} representan un grupo acilo, por ejemplo un grupo de la fórmula $R^{52}C(O)$, donde R^{52} tiene uno de los significados indicados para R^{51} y en particular representa alquilo C_1 - C_4 , por ejemplo metilo.

La introducción de estos grupos protectores el compuesto IV puede ocurrir de manera análoga a los métodos conocidos para la química de los grupos protectores, por ejemplo mediante reacción del correspondiente el compuesto libre de NH (compuesto de la fórmula IV con R^{4a} , $R^{5a} = H$) con anhídridos de la forma $(R^{52}C(O))_2O$, por ejemplo según el método descrito en Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. 1999, John Wiley and Sons, p. 553. La eliminación de un grupo protector R^{4a} , R^{5a} puede ocurrir de manera análoga a los métodos conocidos de la química de grupos protectores.

Siempre y cuando en el compuesto IV los radicales R^{4a} y R^{5a} representen un grupo protector, por ejemplo un grupo acilo, en conexión con la condensación se eliminan los radicales, donde se obtiene un compuesto de la fórmula II',



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados antes indicados para la fórmula I. La eliminación de los grupos protectores ocurre por regla general mediante hidrólisis, donde el radical R^{4a} frecuentemente ya es escindido bajo las condiciones de una condensación aldólica. En el compuesto II' obtenido en ello, se incorpora a continuación el radical R^4 mediante adición del grupo alquilo y dado el caso del radical R^5 mediante una adición del grupo alquilo o formación de grupo acilo.

La adición del grupo alquilo del compuesto de la fórmula II' para la introducción de los radicales R^4 y R^5 o bien R^{5a} puede ocurrir de manera análoga a los métodos indicados para la etapa ii) o bien etapa iii), por ejemplo según los métodos descritos en Heterocycles, 45, 1997, 1151, y Chem. Commun. 1998, 659.

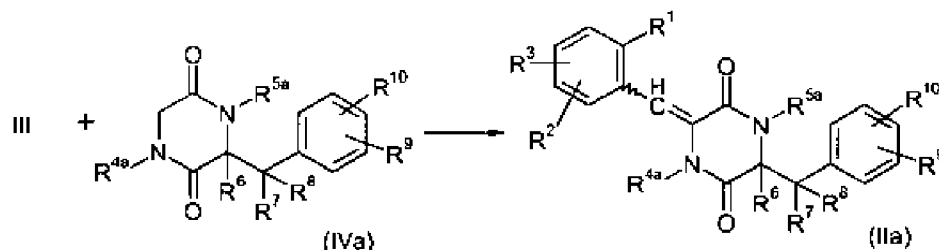
Para ello, el compuesto de piperazina de la fórmula II' reacciona con un agente adecuado de adición de alquilo, en lo que sigue compuesto X^1-R^4 y X^1-R^5 o bien X^1-R^{5a} . En los agentes de adición del grupo alquilo X^1-R^4 , X^1-R^5 o bien X^1-R^{5a} , X^1 puede significar halógeno o $O-SO_2-R_m$ con R_m en el significado de alquilo C_1 - C_4 o arilo, los cuales dado el caso están sustituidos por halógeno, alquilo C_1 - C_4 , o haloalquilo C_1 - C_4 . En los agentes de adición de grupo alquilo X^1-R^4 , X^1-R^5 o bien X^1-R^{5a} , R^4 , R^5 y R^{5a} independientemente uno de otro representan alquilo C_1 - C_4 , alquenilo C_3 - C_4 o alquinilo C_3 - C_4 .

La reacción del compuesto II con el/los agente(s) de adición de grupo alquilo X^1-R^4 , X^1-R^5 o bien X^1-R^{5a} ocurre preferiblemente en presencia de una base. Respecto a las temperaturas bases y disolventes, vale de manera análoga lo dicho para las etapas ii) o bien iii).

Cuando R^4 y R^{5a} en la fórmula II o bien R^4 y R^5 en la fórmula I son idénticos, la reacción de II' con X^1-R^4 y X^1-R^5 o bien X^1-R^{5a} puede ser ejecutada simultáneamente o sucesivamente en cualquier orden. Cuando los radicales R^4 , R^5 y R^6 son idénticos, la reacción de II' con X^1-R^4 y X^1-R^5 o bien X^1-R^{5a} es ejecutada simultáneamente con la etapa ii) del método acorde con la invención.

Siempre y cuando el radical R^5 en la fórmula I represente un grupo acilo, se introduce este radical antes o en conexión con la hidrogenación de II mediante una adición de acilo. Para esto, el compuesto I con $R^5 = H$ reacciona con una gente de adición de grupo acilo, en lo que sigue compuesto X^2-R^5 . En el agente de adición de grupo acilo R^5-X^2 , R^5 representa un radical $C(O)R^{51}$, donde R^{51} tiene los significados antes mencionados. Por regla general X^2 representa a halógeno, por ejemplo cloro o un grupo $O-C(O)-R^{51}$. La reacción puede ocurrir de manera análoga a la reacción de II con el agente de adición de grupo alquilo X^1-R^4 o bien X^1-R^5 .

El compuesto de la fórmula IIa que se forma por adición de grupo alquilo al compuesto II en la etapa ii) puede también ser producido de manera análoga a la producción de II mediante reacción del compuesto III de benzaldehído con un compuesto IVa:



Con esto R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados antes mencionados, en particular uno que exhibe como significados los mencionados preferiblemente. Son radicales preferidos R^{4a} y R^{5a} en la fórmula IVa los grupos acilo antes mencionados de la fórmula $R^{52}C(O)$, donde R^{52} tiene uno de los significados indicados para R^{51} y en particular representa alquilo C^1-C^4 , por ejemplo metilo.

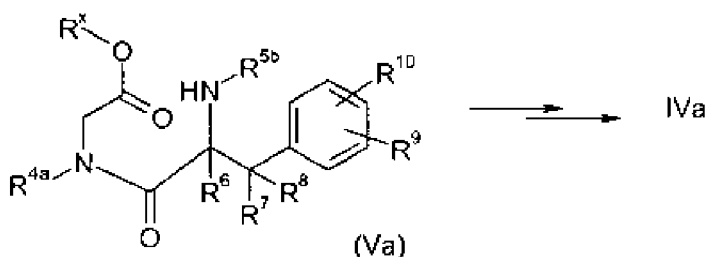
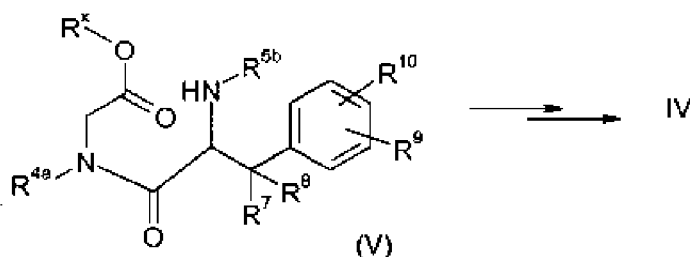
Siempre y cuando R^{4a} y/o R^{5a} en la fórmula IVa representen un grupo protector, por ejemplo un grupo acilo de la fórmula $R^{52}C(O)$, se elimina el grupo protector R^{4a} y/o R^{5a} preferiblemente antes de la hidrogenación en la etapa iii) del método acorde con la invención. De esta manera se obtiene un compuesto IIa, donde R^{4a} y dado el caso R^{5a} representan hidrógeno.

Este compuesto IIa, donde R^{4a} representa hidrógeno, reacciona antes o después de la hidrogenación con un agente de adición de grupo alquilo de la fórmula R^4-X^1 , preferiblemente en presencia de una base. Siempre y cuando R^{5a} represente hidrógeno, el compuesto IIa reacciona dado el caso con un agente de adición de grupo alquilo de la fórmula R^5-X^1 o un agente de adición de grupo acilo R^5-X^2 , preferiblemente en presencia de una base. Para la reacción del compuesto IIa con el agente de adición de grupo alquilo o bien agente de adición de grupo acilo, vale de manera análoga lo dicho antes para la reacción de II' con el/los agente(s) de adición de grupo alquilo o bien agente(s) de adición de grupo acilo.

El aldehído III es obtenible comercialmente o puede ser sintetizado según métodos conocidos para la producción de aldehídos.

Los compuestos de la fórmula IV o bien IVa pueden ser producidos mediante formación intramolecular de ciclo de compuestos de la fórmula general V o bien Va de manera análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según 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.

Dado el caso, en conexión con la formación de ciclo ocurre la introducción de un grupo R^{4a} o bien R^{5a} diferente de hidrógeno, cuando R^{4a} o bien R^{5b} representan hidrógeno en las fórmulas V o bien Va.



ES 2 336 390 T3

En las fórmulas V y Va las variables R^{4a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados antes mencionados. R^{5b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₃-C₄ o alquinilo C₃-C₄. Con esto R^x es por ejemplo alquilo C₁-C₆, en particular metilo, etilo o fenil-alquilo C₁-C₆, por ejemplo bencilo.

5 La formación de ciclo de los compuestos de la fórmula V o bien Va puede ocurrir en presencia de una base. Por regla general la reacción ocurre a temperaturas en el rango de 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de 10°C a 50°C, en particular preferiblemente de 15°C a 35°C. La reacción puede ser ejecutada en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

10 Los solventes orgánicos inertes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos como pentano, hexano, ciclohexano y mezclas de alcanos C₅-C₈, hidrocarburos aromáticos como tolueno, o-, m- y p-xileno, hidrocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y clorobenceno, éteres como dietiléter, diisopropiléter, tert.-butilmetiléter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas como acetona, metilacetona, dietilcetona y tert.-butilmetilcetona, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, tert.-butanol, 15 agua así como dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida así como morfolina y N-metilmorfolina. Pueden también emplearse mezclas de los solventes mencionados. El solvente preferido es una mezcla de tetrahidrofurano -agua con una relación de mezcla de 1 : 10 a 10 : 1.

Son bases adecuadas por ejemplo compuestos inorgánicos como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, 20 como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, solución acuosa de amoníaco, óxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metales alcalinos y metales alcalinotérreos como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, amidas de metales alcalinos como amida de litio, por ejemplo diisopropilamida de litio, amida de sodio y amida de potasio, carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, carbonato de litio, 25 carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de calcio así como hidrogenocarbonatos de metales alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio, compuestos organometálicos, en particular alquilos de metales alcalinos como metillitio, butillitio y fenillitio, halogenuros de alquil magnesio como cloruro de metilmagnesio así como alcoholatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos como metanolato de sodio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, tert.-butanolato de potasio, tert.-pentanolato de potasio y dimetoximagnesio, además bases orgánicas como por ejemplo 30 aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, 2-hidroxipiridin y N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas como colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina así como a minas cíclicas. Naturalmente también puede emplearse una mezcla de diferentes bases. Se prefieren en particular tert-butanolato de potasio, 2-hidroxipiridina o una solución acuosa de amoníaco o una mezcla de estas bases. Preferiblemente se emplea sólo una de estas bases. En una forma particularmente preferida de operar, se ejecuta la reacción en presencia de una solución acuosa de amoníaco, la cual por ejemplo puede ser de 10 a 50% peso/volumen. En otra forma particularmente preferida de 35 operar, la formación de ciclo ocurre, preferiblemente bajo condiciones de reflujo, en una mezcla que incluye n-butanol o una mezcla de isómeros de butanol (por ejemplo una mezcla de n-butanol con 2-butanol y/o isobutanol) y N-metilmorfolina.

40 La formación de ciclo de V o bien Va también puede ocurrir bajo catálisis ácida, en presencia de compuestos activadores o térmicamente. La reacción de V en presencia de un ácido ocurre comúnmente a temperaturas en el rango de 10°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de 50°C hasta el punto de ebullición, de modo particularmente preferido hasta el punto de ebullición bajo reflujo. Por regla general se hace la reacción en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

45 En principio, como solventes entran en consideración, los que pueden ser empleados también para la formación básica de ciclo, en particular alcoholes. En una forma preferida de operar se lleva a cabo la reacción en n-butanol o una mezcla de diferentes isómeros de butanol (por ejemplo una mezcla de n-butanol con 2-butanol y/o isobutanol).

50 Como ácidos para la formación de ciclo de V o bien Va entran en consideración fundamentalmente tanto ácidos Brönstedt como también ácidos Lewis. En particular pueden encontrar aplicación ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos hidrohaleados como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, oxoácidos inorgánicos como ácido sulfúrico y ácido perclórico, además ácidos Lewis inorgánicos como trifluoruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de hierro III, cloruro de estaño IV, cloruro de titanio IV cloruro de cinc II, así como ácidos orgánicos, por 55 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 bencenosulfónico, ácido canforsulfónico y similares. Evidentemente también puede emplearse una mezcla de diferentes ácidos.

60 En una forma de operar del método acorde con la invención, se lleva a cabo la reacción 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. Preferiblemente se emplea solo uno de estos ácidos. En una forma preferida de operar la reacción se lleva a cabo en ácido acético.

65 En una forma particularmente preferida de operar, la formación ácida de ciclo ocurre en una mezcla que incluye n-butanol o una mezcla de isómeros de butanol (por ejemplo en una mezcla de n-butanol con 2-butanol y/o isobutanol), N-metilmorfolina y ácido acético, preferiblemente bajo condiciones de reflujo.

En una forma particularmente preferida de operar, la formación ácida de ciclo ocurre en una mezcla que incluye n-butanol o una mezcla de isómeros de butanol (por ejemplo una mezcla de n-butanol con 2-butanol y/o isobutanol), N-metil-morfolina y ácido acético, preferiblemente bajo condiciones de reflujo.

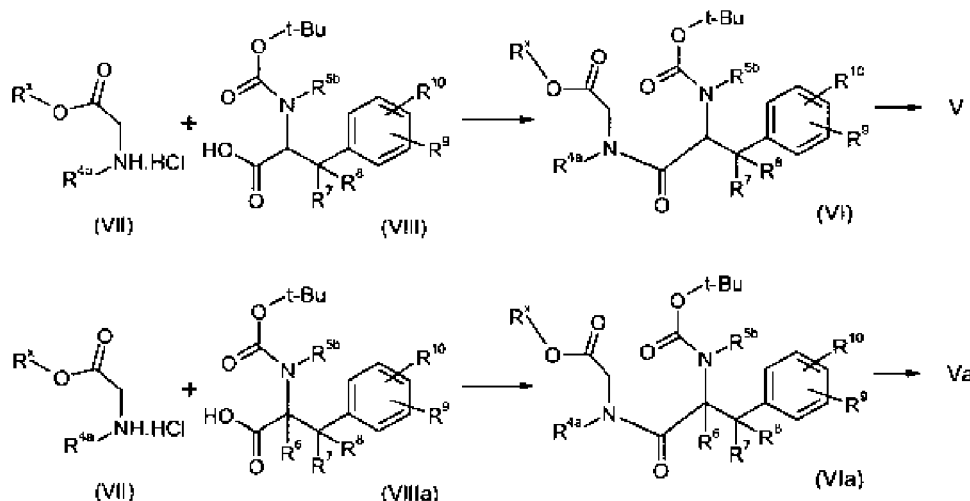
En otra forma de operar de la invención, se lleva a cabo la reacción de V o bien Va mediante tratamiento con un agente activador en presencia de una base. Representa entonces hidrógeno. Es ejemplo de un agente activador adecuado, carbonato de di-(N-succinimidinilo). Además son agentes activadores adecuados diciclohexilcarbodiimida (DCC) enlazada o no a poliestireno, diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), carbonil-diimidazol, ésteres de ácidos clorocarboxílicos 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 propanofosfórico, cloruro de bis (2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOPCI) o cloruros de sulfonilo como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluensulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo. Son bases adecuadas para la formación básica de ciclo los compuestos citados. En una forma preferida de operar, como bases se emplean trietilamina o N-etildisopropilamina o sus mezclas, particularmente preferida N-etildisopropilamina.

En otra forma de operar de la invención se lleva a cabo la reacción de V o bien Va exclusivamente por calentamiento de la mezcla de reacción (formación térmica de ciclo). Con esto, la reacción ocurre comúnmente a temperaturas en el rango de 10°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente desde 50°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, de modo particularmente preferido en el punto de ebullición de la mezcla de reacción bajo reflujo. Por regla general se hace la reacción en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

Como solventes entran en consideración principalmente aquellos que se usan en la formación básica de ciclo. Preferiblemente son solventes polares apróticos, por ejemplo dimetilsulfóxido o dimetilformamida o sus mezclas. En una forma preferida de operar se lleva a cabo la reacción en dimetilsulfóxido.

Siempre y cuando en el compuesto V o bien Va uno o ambos radicales R^{4a} y/o R^{5b} representen hidrógeno, puede añadirse un grupo alquilo a los nitrógenos de piperazina a continuación de la introducción de los radicales R^{4a} o bien R^{5a} , mediante reacción con un agente de adición de grupo alquilo $R^{4a}-X^1$ o bien $R^{5a}-X^1$ o proveerse de un grupo protector mediante reacción con un agente de adición de grupo acilo $R^{4a}-X^2$ o bien $R^{5a}-X^2$. Con esto R^{4a} , R^{5a} , X^1 y X^2 tienen los significados antes mencionados.

Los compuestos de la fórmula V o bien Va pueden por su lado ser producidos según la síntesis representada en el siguiente esquema, de forma análoga a los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo según Wilford L. Mendelson *et al.*, Int. J. Peptide & Protein Research 35(3), (1990), 249-57, Glenn L. Stahl *et al.*, J. Org. Chem. 43 (11), (1978), 2285-6. O A. K. Ghosh *et al.*, Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638.



En el esquema, las variables R^x , R^{4a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados indicados para la fórmula V. La síntesis abarca en una primera etapa el acoplamiento de compuestos de éster de glicina de la fórmula VII con compuestos de fenilalanina VIII o bien VIIIa protegidos con Boc en presencia de un reactivo activador. En lugar de Boc pueden también emplearse otros grupos protectores amino.

La reacción de un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIII o bien VIIIa ocurre comúnmente a temperaturas en el rango de -30°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de 0°C a 50°C, particularmente preferido de 20°C a 35°C. La reacción puede ser ejecutada en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

En general, la reacción exige la presencia de un reactivo de activación. Son reactivos de activación adecuados los agentes de condensación como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida (DCC) enlazada o no con poliestireno, diisopropilcarbodiimida, carbonildiimidazol (CDI), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), ésteres de ácido clorocarboxílicos 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 propanofosfónico, cloruro de bis (2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOPCI) o cloruros de sulfonilo como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluensulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo. Según una forma de operar se prefieren como reactivo de activación EDAC o DCC.

Preferiblemente la reacción de VII con VIII o bien VIIa ocurre en presencia de una base. Son bases adecuadas para la formación de ciclo del dipéptido V hasta dar piperazina IV, los compuestos citados. En una forma de operar se emplean como base trietilamina o N-etildiisopropilamina o sus mezclas, particularmente preferida N-etildiisopropilamina.

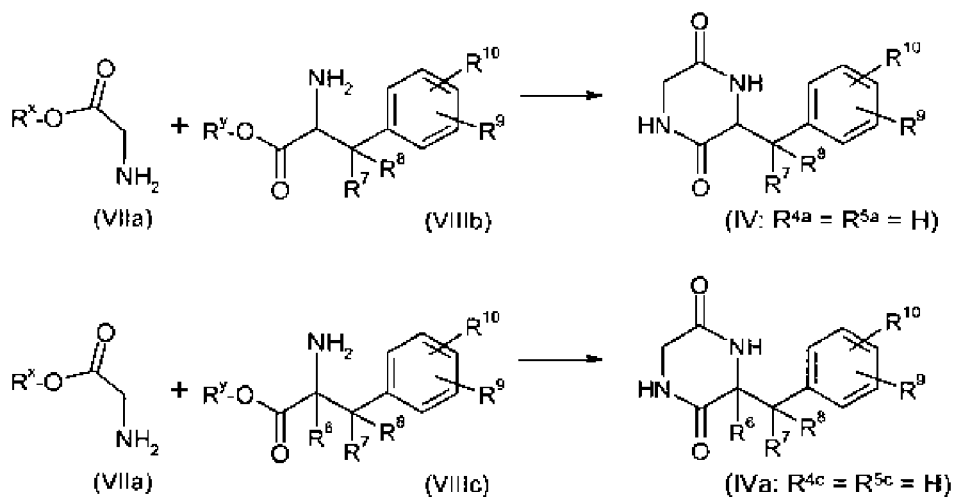
La desprotección de los compuestos VI o bien VIa hasta el compuesto V o bien Va puede ocurrir según métodos comunes, como por ejemplo según Glenn L. Stahl *et al.*, J. Org. Chem. 43(11), (1978), 2285-6 o A. K. Ghosh *et al.*, Org. Lett. 3(4), (2001), 635-638. Típicamente, la desprotección ocurre mediante tratamiento con un ácido. Como ácidos entran en consideración tanto ácidos Brönstedt como también ácidos Lewis, preferiblemente ácidos orgánicos carboxílicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético o sus mezclas. En una forma preferida de operar se lleva a cabo la reacción en presencia de ácido trifluoroacético.

La reacción ocurre comúnmente a temperaturas en el rango de -30°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de 0°C a 50°C, en particular preferiblemente de 20°C a 35°C. La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

Como solventes entran en consideración principalmente los solventes antes mencionados en la relación con la formación básica de ciclo de V hasta IV, en particular tetrahidrofurano o diclorometano o sus mezclas. En una forma preferida de operar se lleva a cabo la reacción en diclorometano.

Cuando en lugar de Boc se emplea otro grupo protector, entonces evidentemente se aplica un método de desprotección adecuado para el correspondiente grupo protector.

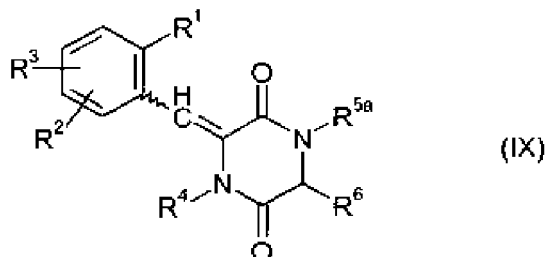
En tanto en los compuestos IV o bien IVa, los grupos R^{4a} y R^{5a} o bien R^{4c} y R^{5c} representen hidrógeno, los compuestos IV o bien IVa se pueden representar también mediante formación intermolecular de ciclo de un derivado de éster de glicina VIIa con un compuesto de fenilalanina VIIIb o bien VIIc según los siguientes esquemas:



En los esquemas, R^x , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados antes indicados. R^y representa alquilo, por ejemplo metilo o etilo. La formación intermolecular de ciclo puede efectuarse por ejemplo mediante una base, por ejemplo amoníaco. Los compuestos VIIa y/o VIIIb o bien VIIc pueden ser también usados en forma de sus sales de adición, por ejemplo como clorhidratos.

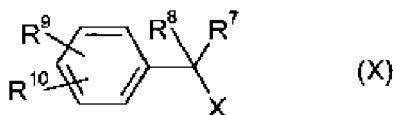
Según otra forma de operar (en lo que sigue descrita como método B) la producción de los compuestos abarca

i) la puesta a disposición de un compuesto de la fórmula general IX

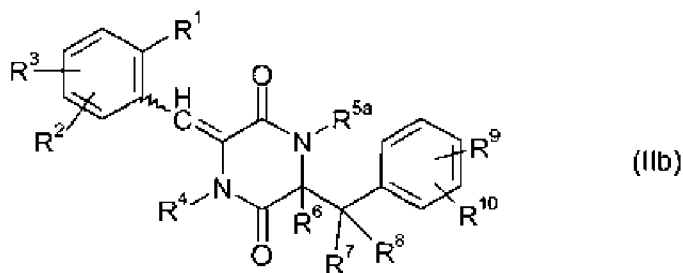


donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 tienen los significados antes mencionados, y R^{5a} tiene uno de los significados indicados para R^5 diferente de hidrógeno, o representa grupo protector;

ii) reacción en presencia de una base del compuesto IX con un compuesto de bencilo de la fórmula X



donde R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados antes mencionados y X representa un grupo nucleófilo saliente que puede ser desplazado, donde se obtiene un compuesto IIb;



iii) hidrogenación del compuesto IIb así obtenido

iv) cuando R^{5a} representa un grupo protector, eliminación del grupo protector.

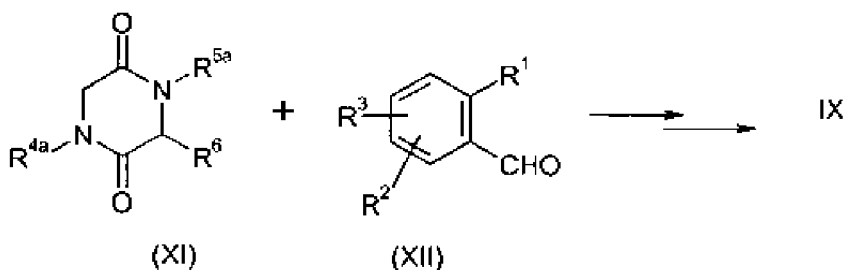
En la fórmula IX, R^{5a} tiene preferiblemente un significado indicado para R^5 , diferente de hidrógeno. En la fórmula X, la variable X tiene preferiblemente uno de los siguientes significados: halógeno, en particular cloro, bromo o yodo o $O-SO_2-R^m$ con R^m en el significado de alquilo C_1-C_4 o arilo, los cuales dado el caso están sustituidos por halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 . Son grupos protectores en particular adecuados para los átomos de nitrógeno del anillo de piperazina en IX, los radicales antes mencionados $C(O)R^{52}$, por ejemplo el radical acilo.

La reacción del compuesto IX con el compuesto X in en la etapa ii) puede ocurrir de manera análoga a la descrita en el método A, etapa iv) o por ejemplo según el método descrito en J. Am. Chem. Soc. 105, 1983, 3214.

La hidrogenación en la etapa ii) puede ocurrir así mismo en la forma descrita por la hidrogenación del compuesto II o bien IIa.

ES 2 336 390 T3

La puesta a disposición de los compuestos IX puede ocurrir por ejemplo mediante reacción del compuesto XI con un compuesto de benzaldehído XII, como se aclara en el siguiente esquema.



Aquí R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} y R^6 tienen los significados antes mencionados. R^{4a} tiene uno de los significados indicados para R^4 o representa un grupo protector. Son grupos protectores en particular adecuados para los átomos de nitrógeno del anillo de piperazina en XI, los radicales antes mencionados $C(O)R^{51}$, por ejemplo el radical acetilo. En particular R^{4a} y R^{5a} representan uno de los radicales $C(O)R^{52}$ antes mencionados, por ejemplo radical acetilo.

La reacción de XI con XII puede ocurrir bajo las condiciones de una condensación aldólica, como ya se describió para la reacción de III con IV o bien IVa. Tales condensaciones aldólicas pueden ser ejecutadas de manera análoga al método descrito en J. Org. Chem. 2000, 65 (24), 8402-8405, Synlett 2006, 677, J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 591, de lo cual se hace aquí referencia en toda su extensión.

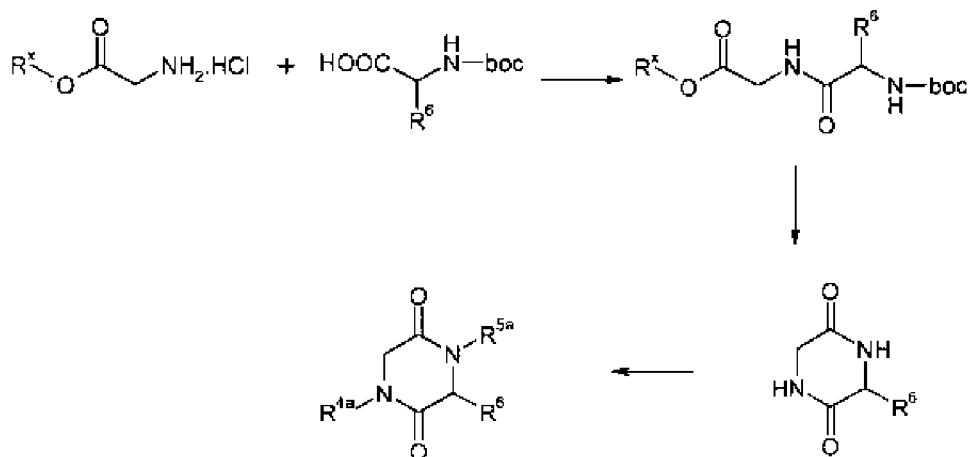
La reacción ocurre por regla general en presencia de una base. Como base se emplea preferiblemente un carbonato del metal alcalino o del metal alcalinoterreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o sus mezclas.

Preferiblemente la reacción ocurre en un solvente inerte orgánico aprótico. Son ejemplos de solventes adecuados en particular diclorometano, dicloroetano, clorobenceno, éteres como dietiléter, diisopropiléter, tert.-butilmetiléter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos como acetonitrilo y propionitrilo, así como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y dimetilacetamida.

Preferiblemente ocurre la reacción de tales compuestos XI, donde R^{4a} y R^{5a} representan un grupo protector y en particular un radical acilo $R^{52}C(O)-$ (R^{52} = alquilo C_1-C_4), por ejemplo un radicalacetilo. De modo correspondiente, por regla general en conexión con la reacción de condensación se empalma con una eliminación de los grupos protectores. La eliminación de un grupo protector R^{4a} , R^{5a} puede ocurrir de manera análoga a métodos conocidos para la química de grupos protectores, por ejemplo según el método descrito en Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. 1999, John Wiley and Sons, p. 553. De esta manera se obtienen compuestos de la fórmula IX, donde R^{4a} y R^{5a} representan hidrógeno.

Una adición del grupo alquilo subsiguiente a la introducción de los radicales R^4 o bien R^5 puede ocurrir en el método antes indicado del procedimiento A para la adición del grupo alquilo II, por ejemplo según el método descrito en Heterocycles, 45, 1997, 1151, y Chem. Commun. 1998, 659.

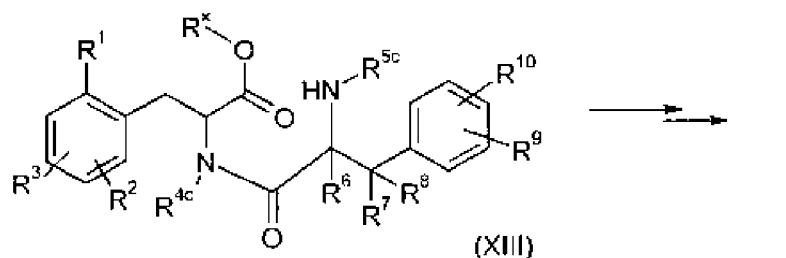
Los compuestos XI son conocidos. Su producción puede ocurrir de manera análoga a la producción de los compuestos V arriba descritos según el siguiente esquema mostrado:



En este esquema R^{4a} , R^{5a} y R^6 tienen los significados mencionados antes. R^x representa preferiblemente alquilo C_1 - C_4 o bencilo. Boc representa un radical tert.-butoxicarbonilo.

Respecto a otros detalles para la primera etapa la reacción, se remite a la reacción del compuesto VII con el compuesto VIII o bien VIIIa o a la reacción de VIIa con VIIIb o bien VIIIc. La subsiguiente eliminación del grupo protector boc puede ocurrir de manera análoga a la reacción del compuesto VI hasta dar V. La formación de ciclo del compuesto desprotegido así obtenido puede ocurrir según el método mencionado para la formación de ciclo del compuesto V. En tanto R^{4a} y R^{5a} representen un grupo protector, por ejemplo un radical $C(O)R^{51}$, la introducción de este grupo protector puede ocurrir de manera análoga a los métodos conocidos de la química de los grupos protectores, por ejemplo mediante reacción con anhídridos de la fórmula $(R^{51}C(O))_2O$, por ejemplo según el método descrito en Green, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. 1999, John Wiley and Sons, p. 553.

Según un tercer método, la producción del compuesto I ocurre mediante la formación de ciclo del correspondiente dipéptido elemental de la fórmula XIII, por ejemplo de manera análoga al método descrito de 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 formación de ciclo de dipéptidos de la fórmula XIII hasta dar los compuestos acordes con la invención es descrita en lo que sigue como el método C y es esbozada en el siguiente esquema.

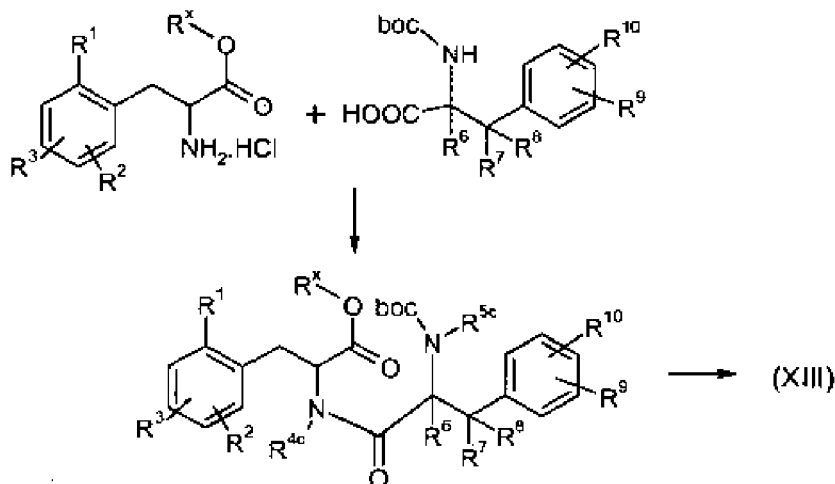


En la fórmula XIII las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados indicados para la fórmula I. R^{4c} representa hidrógeno o R^4 . R^{5c} representa hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_3 - C_4 o alquino C_3 - C_4 . Los grupos OR^x representan un grupo saliente adecuado enlazado sobre oxígeno. Con esto R^x es por ejemplo hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , en particular metilo, etilo o fenil-alquilo C_1 - C_6 , por ejemplo bencilo. Dipéptidos de la fórmula general XIII son nuevos y así mismo objetivo de la presente invención.

La formación de ciclo puede ser efectuada por ejemplo mediante reacción de un dipéptido de la fórmula XIII, sea en presencia de ácido o base (formación ácida o básica de ciclo) o mediante calentamiento de la mezcla de reacción (formación térmica de ciclo). En relación con las condiciones de reacción, se remite a las indicaciones hechas para la formación de ciclo de V para compuesto IV.

Preferiblemente R^{4c} y R^{5c} en la fórmula XIII representan hidrógeno. En este caso, en conexión con la formación de ciclo para la introducción de los radicales R^4 o bien R^5 ocurre una adición del grupo alquilo o bien de grupo acilo.

La producción de los compuestos de dipéptido XIII puede ocurrir de manera análoga a la producción del compuesto V. La producción es esbozada en el esquema siguiente:



ES 2 336 390 T3

En relación con otros detalles para la primera etapa de reacción, se remite a la reacción de compuesto VII con el compuesto VIII. La subsiguiente eliminación del grupo protector boc puede ocurrir de manera análoga a la reacción del compuesto VI hasta dar compuesto V. La formación de ciclo del compuesto desprotegido obtenido en ello puede ocurrir según el método mencionado para la formación de ciclo del compuesto V.

Los compuestos de la fórmula I con $R^5 \neq \beta H$ pueden también ser producidos por reacción de un compuesto de piperazina de la fórmula I, donde R^5 representa hidrógeno, con un agente de adición de alquilo o grupo acilo el cual contiene el radical R^5 que es diferente de hidrógeno. Tales reacciones pueden ser llevadas a cabo de manera análoga a los métodos que fueron explicados en la relación con el método A de las etapas ii), iii) y iv).

Para esto, el compuesto de piperazina de la fórmula I con $R^5 =$ hidrógeno reacciona con un agente adecuado de adición de grupo alquilo, en lo que sigue compuesto X^1-R^5 , o agente de formación de grupo acilo, en lo que sigue compuesto X^2-R^5 , donde se obtiene un compuesto de piperazina de la fórmula I con $R^5 \neq$ hidrógeno.

En el agente de adición del grupo alquilo X^1-R^5 , X^1 puede significar halógeno o $O-SO_2-R^m$ con R^m en el significado de alquilo C_1-C_4 o arilo, los cuales dado el caso están sustituidos por halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 . En los agentes de adición de grupo acilo X^2-R^5 , X^2 puede significar halógeno, en particular Cl. R^5 en ello representa un radical $(CO)R^5$.

La reacción ocurre comúnmente a temperaturas en el rango de $-78^\circ C$ hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de $-50^\circ C$ a $65^\circ C$, en particular preferiblemente de $-30^\circ C$ a $65^\circ C$. Por regla general la reacción se hace en un solvente, preferiblemente en un solvente orgánico inerte.

Son solventes adecuados los compuestos mencionados en la formación de ciclo de dipéptido V hasta la piperazina IV, entre otros tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano o dimetilformamida o sus mezclas.

En una forma preferida de operar, el compuesto I con $R^5 = H$ reacciona con el agente de adición del grupo alquilo o bien grupo acilo, en presencia de una base. Son bases adecuadas los compuestos mencionados en la formación de ciclo del dipéptido V para dar piperazina IV. En general se usan las bases equimolares. Ellas pueden también ser empleadas en exceso o en sí mismas como solvente. En una forma preferida de operar, la base es añadida en cantidades equimolares o esencialmente equimolares. En otra forma preferida de operar se emplea como base hidruro de sodio.

La adición del grupo alquilo o bien grupo acilo a los grupos NR^5 , donde R^5 representa H, puede de modo alternativo ocurrir en las etapas previas. De este modo puede por ejemplo a los compuestos II, IV, V, VI, VIII, en los cuales R^{5a} o bien R^{5b} representan H, añadirse grupos alquilo o grupos acilo átomo de N, como se describió antes. En la misma forma puede añadirse grupo alquilo en las etapas previas II, IV, V, VI, VII, en las cuales los radicales descritos con R^4 o bien R^{4a} representan hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I pueden además ser modificados en el grupo R^1 . De este modo pueden por ejemplo producirse compuestos de la fórmula I mediante transformación del sustituyente R^1 , en los cuales R^1 representa CN, dado el caso fenilo sustituido o dado el caso radical heterocíclico sustituido proveniente de compuestos I, donde R^1 representa halógeno como cloro, bromo o yodo, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos de J. Tsuji, Top. Organomet. Chem. (14) (2005), 332 pp., J. Tsuji, Organic Synthesis with Palladium Compounds, (1980), 207 pp., Tetrahedron Lett. 42, 2001, p.7473 o Org. Lett. 5, 2003, 1785.

Para esto un compuesto de piperazina de la fórmula I, el cual como sustituyentes R^1 exhibe un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo, puede ser transformado en otros derivados de piperazina de la fórmula I mediante reacción con un compañero de acoplamiento, el cual contiene un grupo R^1 (compuesto R^1-X^3). De manera análoga, pueden reaccionar también compuestos Ia, II y IIa.

La reacción comúnmente en presencia de un catalizador, preferiblemente en presencia de un catalizador de metales de transición. Por regla general la reacción tiene lugar en presencia de una base.

Como compañero de acoplamiento X^3-R^1 entran en particular en consideración los compuestos donde X^3 , en el caso de R^1 en el significado de fenilo o un radical heterocíclico (heterociclilo), representa uno de los siguientes grupos:

- $Zn-R^1$ con R^1 en el significado de halógeno, fenilo o heterociclilo;
- $B(OR^m)_2$, con R^m en el significado de H o alquilo C_1-C_6 , donde dos sustituyentes alquilo juntos pueden formar una cadena alquilenos C_2-C_4 ; o
- significa SnR_n , con R_n en el significado de alquilo C_1-C_6 .

Estas reacciones ocurren comúnmente a temperaturas en el rango de $-78^\circ C$ hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de $-30^\circ C$ a $65^\circ C$, en particular preferido a temperaturas de $30^\circ C$ a $65^\circ C$. Por regla general, la reacción es llevada a cabo en un solvente orgánico inerte en presencia de una base.

ES 2 336 390 T3

Son solventes adecuados los compuestos mencionados en la formación de ciclo de dipéptido IV hasta piperazina V. En una forma de operar del método acorde con la invención, se emplea tetrahidrofurano con una cantidad catalítica de agua; en otra forma de operar se emplea sólo tetrahidrofurano.

5 Son bases adecuadas los compuestos mencionados para la formación de ciclo del dipéptido IV hasta piperazina V.

Se emplean en general bases equimolares. Ellas pueden también ser empleadas en exceso o en sí mismas como solvente.

10 En una forma preferida de operar del método acorde con la invención, se añade la base en cantidades equimolares. En otra forma preferida de operar se emplean como bases, trietilamina o carbonato de cesio, particularmente preferido carbonato de cesio.

15 Como catalizadores para el método acorde con la invención son adecuados en principio compuestos de metales de transición Ni, Fe, Pd, Pt, Zr o Cu. Es posible añadir compuestos orgánicos o inorgánicos. Como ejemplo se mencionan: Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, o Na₂PdCl₄. Aquí Ph representa fenilo; Ac representa acetilo.

20 Los diferentes catalizadores pueden ser empleados tanto en forma individual como también en mezcla. En una forma preferida de operar de la invención se emplea Pd(PFen₃)₂Cl.

25 Para la producción del compuesto I, donde R¹ representa CN, puede también hacerse reaccionar el compuesto I, donde R¹ representa cloro, bromo o yodo, también con cianuro de cobre de manera análoga a métodos conocidos (por ejemplo Organikum, 21ª edición, 2001, Wiley, S. 404, Tetrahedron Lett. 42, 2001, p. 7473 o Org. Lett. 5, 2003, 1785 y la literatura allí citada).

30 Estas reacciones ocurren comúnmente a temperaturas en el rango de 100°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de 100°C a 250°C. Por regla general, se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte. Son solventes adecuados en particular solventes polares apróticos, por ejemplo dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N'-dimetilimidazolidin-2-ona y dimetilacetamida.

35 La transformación del grupo R1 puede ocurrir también de manera alternativa en las etapas previas del compuesto I. De este modo por ejemplo los compuestos II, en los cuales R¹ representa un átomo de halógeno como cloro, bromo o yodo, son sometidos a la reacción antes descrita.

40 La adición del grupo alquilo o bien grupo acilo a los grupos NR^{4a}, NR^{5a}, donde R^{4a} o bien R^{5a} representan H, puede de manera alternativa también ocurrir en las etapas previas. De este modo por ejemplo a los compuestos II, IV, V, VI, VIII, en los cuales R^{5a} o bien R^{5b} representan H, se les añade grupo alquilo o bien grupo acilo en el átomo de N como se describió antes. De manera similar puede añadirse grupos alquilo a las etapas previas II, IV, V, VI, VII, en las cuales el radical descrito con R⁴ o bien R^{4a} representa hidrógeno.

45 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. Ellos son adecuados como tales o como el correspondiente agente formulado. El agente herbicida, el cual contiene el compuesto I o Ia, combate muy bien el crecimiento de malezas en superficies no cultivadas, particularmente en altas cantidades de aplicación. En cultivos como trigo, maíz, soya o algodón tienen efecto contra maleza e hierbas dañinas, sin deterioro digno de mencionar de los vegetales cultivados. Este efecto se presenta sobre todo en cantidades bajas de aplicación.

50 Dependiendo de los respectivos métodos de aplicación pueden emplearse los compuestos I o Ia o bien agentes que los contienen, en un amplio número de cultivos vegetales para eliminar plantas indeseadas. Entran en consideración por ejemplo los siguientes cultivos:

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

ES 2 336 390 T3

Preferiblemente entran en consideración los siguientes cultivos:

5 *Arachis hypogaea*, *Beta vulgaris spec. altissima*, *Brassica napus var. napus*, *Brassica oleracea*, *Citrus limon*,
Citrus sinensis, *Coffea arabica* (*Coffea canefora*, *Coffea liberica*), *Cynodon dactylon*, *Glycine max*, *Gossypium hir-*
sutum, (*Gossypium arboreum*, *Gossypium herbaceum*, *Gossypium vitifolium*), *Heliantus annuus*, *Hordeum vulgare*,
Juglans regia, *Lens culinaris*, *Linum usitatissimum*, *Lycopersicon lycopersicum*, *Malus spec.*, *Medicago sativa*, *Nico-*
tiana tabacum (*N. rustica*), *Olea europaea*, *Oryza sativa*, *Phaseolus lunatus*, *Phaseolus vulgaris*, *Pistacia vera*, *Pisum*
sativum, *Prunus dulcis*, *Saccharum officinarum*, *Secale cereale*, *Solanum tuberosum*, *Sorghum bicolor* (*s. vulgare*),
10 *Triticale*, *Triticum aestivum*, *Triticum durum*, *Vicia faba*, *Vitis vinifera* y *Zea mays*.

Además los compuestos I también pueden ser aplicados en cultivos que, mediante cría que incluye métodos de genética técnica, son tolerantes contra el efecto de los herbicidas.

15 Además los compuestos I también pueden ser aplicados en cultivos que mediante cría que incluye métodos de técnica genética, son tolerantes contra insectos o ataque de hongos.

Además se encontró que los compuestos de la fórmula I también son adecuados para la defoliación y/o desecación de partes de plantas, para lo que entran en consideración plantas útiles como algodón, patatas, colza, girasol, brote de soja o judía inglesa, en particular algodón. De modo correspondiente se encontraron agentes para la desecación y/o defoliación de plantas, método para la producción de este agente y método para la desecación y/o defoliación de plantas con los compuestos de la fórmula I.

20 Como desecantes son adecuados los compuestos de la fórmula I, en particular para secar las partes superficiales de plantas útiles como patatas, colza, girasol y brote de soja y también cereales. Con ello se hace posible una completa cosecha mecánica de estas importantes plantas útiles.

Es además de interés económico facilitar la cosecha, lo cual se hace posible mediante decrecimiento o reducción de la estabilidad de la adherencia al árbol, concentrados en el tiempo en frutas cítricas, olivas y en otros tipos de frutales de nuez, carozo y pomáceas. El mismo mecanismo, es decir la promoción de formación de tejido de separación entre las frutas u hojas y las partes germinales de las plantas es también esencial para un defoliado bien controlable de plantas útiles, en particular algodón.

30 Además, el acortamiento del intervalo de tiempo en el cual las plantas individuales de algodón están maduras, conduce a una alta calidad de la fibra después de la cosecha.

Los compuestos I o bien los agentes herbicidas que los contienen pueden ser aplicados por ejemplo en forma de soluciones acuosas directamente atomizables, polvos, suspensiones, también suspensiones o dispersiones acuosas, oleosas u otras de elevado porcentaje, emulsiones, dispersiones oleosas, pastas, material pulverulento, agentes de esparcido o granulados mediante atomizado, nebulizado, pulverizado, esparcido, regado o tratamiento de la semilla o bien mezclado con la semilla. Las formas de aplicación se acomodan al objeto del empleo; ellos deberían garantizar en cada caso tanto como sea posible la distribución más fina del principio activo acorde con la invención.

45 Los agentes herbicidas contienen una cantidad con efecto herbicida de por lo menos un compuesto de la fórmula I o una sal de I útil en la agricultura, y sustancias auxiliares comunes para la formulación de agentes protectores de las plantas.

Son ejemplos de sustancias auxiliares comunes para la formulación de agentes protectores de las plantas, sustancias auxiliares inertes, sustancias sólidas de soporte, sustancias superficialmente activas (como agente dispersantes, coloides protectores, emulsificantes, agentes formadores de red y agentes adherentes), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes protectores contra la helada, antiespumantes, dado el caso colorantes y adherentes para la formulación de semillas.

55 Son ejemplos de espesantes (es decir compuestos que otorgan a la formulación un comportamiento modificado el flujo, es decir alta viscosidad en estado de reposo y baja viscosidad en estado de movimiento) los polisacáridos como goma Xantan (Kelzan® de la compañía Kelco), Rhodopol® 23 (Rhone Poulenc) o Veegum® (compañía R.T. Vanderbilt) así como minerales de capa orgánicos e inorgánicos como Attaclay® (Firma Engelhardt).

60 Son ejemplos de agentes antiespumantes las emulsiones de silicona (como por ejemplo Silikon® SRE, compañía Wacker o Rhodorsil® de la compañía Rhodia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluoroorgánicos y sus mezclas.

Se puede añadir bactericidas para la estabilización de la formulación acuosa de herbicida. Son ejemplos de bactericida aquellos basados en diclorofeno y hemiformal de bencilalcohol (Proxel® de la compañía ICI o Acticide® RS de la compañía Tor Chemie y Katon® MK de la compañía Rohm & Haas) así como derivados de isotiazolinona como las alquilisotiazolinonas y benzoisotiazolinonas (Acticide MBS de la compañía Tor Chemie).

Son ejemplos de agentes protectores contra la helada el etilenglicol, propilenglicol, urea o glicerina.

ES 2 336 390 T3

Son ejemplos de colorantes tanto pigmentos poco solubles en agua como también colorantes solubles en agua. Como ejemplos se mencionan los colorantes conocidos bajo las denominaciones rodamina B, pigmento rojo C.I. 112 y rojo solvente C.I. 1, así como azul pigmento 15:4, azul pigmento 15:3, azul pigmento 15:2, azul pigmento 15:1, azul pigmento 80, amarillo y pigmento 1, amarillo pigmento 13, rojo pigmento 112, rojo pigmento 48:2, rojo pigmento 48:1, rojo pigmento 57:1, rojo pigmento 53:1, naranja pigmento 43, naranja pigmento 34, naranja pigmento 5, verde pigmento 36, verde pigmento 7, blanco pigmento 6, marrón pigmento 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.

Son ejemplos de adhesivos polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, polivinilalcohol y tilosa.

Como ingredientes inertes entran por ejemplo en consideración:

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

Las sustancias de soporte sólidas son tierras minerales como ácido silícico, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, piedra caliza, cal, tiza, bolus, carga arcillosa diluvial, arcilla, dolomita, tierra diatomácea, sulfato de magnesio y sulfato de calcio, óxido de magnesio, plástico molido, agentes fertilizantes como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, urea y productos vegetales como harina de cereales, harina de corteza del árbol, harina de madera y harina de corteza de nuez, polvo de celulosa y otras sustancias sólidas de soporte.

Como sustancias superficialmente activas (adyuvantes, formadores de red, adhesivos, dispersantes y emulsificantes) entran en consideración las sales alcalinas, alcalinotérreas y de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácidos ligninosulfónicos (por ejemplo tipos Borrespers, Borregaard), ácidos fenolsulfónicos, ácidos naftalinsulfónicos (tipos Morwet, Akzo Nobel) y ácido dibutilnaftalinsulfónico (tipos Nekal, BASF AG), así como de ácidos grasos, alquil y alquilarilsulfonatos, sulfatos de alquilo, sulfatos de de lauriléter y sulfatos de alcoholes grasos así como sales sulfatadas de hexa, hepta y octadecanoles así como glicoléteres de alcoholes grasos, productos de condensación de naftalina sulfonada y sus derivados con formaldehído, productos de condensación de naftalina o bien de ácido naftalinsulfónico con fenol y formaldehído, polioxietilenoctilfenoléter, isoocetil, octil o nonilfenol etoxilados, alquifenilpoliglicoleter, tributilfenilpoliglicoleter, alquilarilpolieteralcoholes, alcohol isotridecílico, condensados de alcohol graso y óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, polioxietilenalquiléter o polioxipropilenalquiléter, acetato de laurilalcoholpoliglicoléter, éster de sorbitan, lejías residuales de lignina-sulfito así como proteínas, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (por ejemplo metilcelulosa), almidones hidrofóbicos modificados, polivinilalcohol (tipos Mowiol Clariant), policarboxilatos (BASF AG, tipos Sokalan), polialcoxilatos, polivinilamina (BASF AG, tipos Lupamin), polietilenimina (BASF AG, tipos Lupasol), polivinilpirrolidona y sus copolímeros.

Pueden producirse agentes en polvo, dispersos o pulverulentos mediante mezcla o molienda de las sustancias activas con una sustancia sólida de soporte.

Pueden producirse granulados como por ejemplo granulados por recubrimiento, granulados por impregnado y granulados homogéneos mediante ligado del principio activo sobre sustancias sólidas de soporte.

Pueden prepararse formas acuosas de aplicación como concentrados de emulsión, suspensiones, pastas, polvos enlazables o granulados dispersables en agua, mediante adición de agua. Para la producción de emulsiones, pastas o dispersiones en aceite pueden disolverse los compuestos de la fórmula I o Ia como tales o en un aceite o disolvente, y ser homogeneizados en agua por medio de agentes enlazantes, adherentes, dispersantes o emulsificantes. Pueden producirse también a partir de concentrados, compuestos por sustancias activas, agentes enlazantes, agentes adherentes, agentes dispersantes o agentes emulsificantes y eventualmente solvente o aceite, los cuales son adecuados para la dilución con agua.

Las concentraciones de los compuestos de la fórmula I en las preparaciones listas para la aplicación pueden variar en amplios rangos. Las formulaciones contienen en general 0,001 a 98% en peso, preferiblemente 0,01 a 95% en peso de por lo menos un principio activo. En ello, se emplean los principios activos en una pureza de 90% a 100%, preferiblemente 95% a 100% (según espectro RMN).

ES 2 336 390 T3

Los compuestos I acordes con la invención pueden por ejemplo ser formulados como sigue:

1. *Productos para la dilución en agua*

A. *Concentrados solubles en agua*

Se disuelven 10 partes en peso de principio activo con 90 partes en peso de agua o un solvente soluble en agua. De modo alternativo se añaden agentes enlazantes y otros agentes auxiliares. En la dilución con agua se disuelve el principio activo. De esta manera se obtiene una formulación con 10% en peso de contenido del principio activo.

B. *Concentrados dispersables*

Se disuelven 20 partes en peso de principio activo en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un agente dispersante por ejemplo polivinilpirrolidona. En la dilución con agua surge una dispersión. El contenido del principio activo es de 20% en peso.

C. *Concentrados emulsificables*

Se disuelven 15 partes en peso de principio activo en 75 partes en peso de un solvente orgánico (por ejemplo alquilaromático)-con adición de dodecilmecenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). En la dilución en agua resulta una emulsión. La formulación tiene 15% en peso de contenido del principio activo.

D. *Emulsiones*

Se disuelven 25 partes en peso de principio activo en 35 partes en peso de un solvente orgánico (por ejemplo alquilaromático) con adición de dodecilmecenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). Por medio de una máquina emulsificante (por ejemplo ultraturrax) se añade esta mezcla a 30 partes en peso de agua y se lleva hasta una emulsión homogénea. En la dilución en agua resulta una emulsión. La formulación tiene un contenido de principio activo de 25% en peso.

E. *Suspensiones*

Se desmenuzan 20 partes en peso de principio activo con adición de 10 partes en peso de agente dispersante y agente entrelazante y 70 partes en peso de agua o un solvente orgánico, en un molino de mecanismo agitador de esferas hasta tener una fina suspensión de principio activo. En la dilución en agua resulta una suspensión del principio activo estable. El contenido del principio activo en la formulación asciende a 20% en peso.

F. *Granulados dispersables en agua y solubles en agua*

Se trituran finamente 50 partes en peso de principio activo con adición de 50 partes en peso de agente dispersante y agente enlazante, y por medio de un aparato técnico (por ejemplo extrusión, torre de secado, lecho fluido) se produce como granulados dispersables en agua o solubles en agua. En la dilución con agua resulta una dispersión o solución estable del principio activo. La formulación tiene un contenido del principio activo de 50% en peso.

G. *Polvos dispersables en agua y solubles en agua*

Se muelen 75 partes en peso de principio activo bajo adición de 25 partes en peso de agente dispersante y agente enlazante así como gel de ácido silícico en un molino rotor-estator. En la dilución en agua resulta una dispersión o solución estable del principio activo. El contenido del principio activo de la formulación es de 75% en peso.

H. *Formulaciones en gel*

Se muelen en un molino de bolas 20 partes en peso de principio activo, 10 partes en peso de agente dispersante, 1 parte en peso de agente gelificante y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico hasta dar una suspensión fina. En la dilución con agua resulta una suspensión estable con 20% en peso de principio activo.

2. Productos para la aplicación directa

I. Polvos

- 5 Se muelen finamente 5 partes en peso del principio activo y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín fino. Mediante ello se obtiene un agente pulverulento con 5% en peso de principio activo.

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

- 10 Se muelen finamente 0,5 partes en peso de principio activo y se enlazan con 99,5 partes en peso de material soporte. Son métodos corrientes en ello la extrusión, el secado por atomización o el lecho fluido. Mediante ello se obtiene un granulado para la aplicación directa con 0,5% en peso de contenido del principio activo.

K. Soluciones ULV (UL)

- 15 Se disuelven 10 partes en peso de principio activo en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo xileno. Mediante ello se obtiene un producto para la aplicación directa con 10% en peso de contenido de principio activo.

- 20 La aplicación de los compuestos I o de los agentes que los contienen puede ocurrir en el método de antes de emerger del suelo la planta o en el método que después de emerger el suelo la planta o junto con la semilla de una planta útil. Existe también la posibilidad de aplicar los herbicidas o bien principios activos mediante la aspersión de las semillas pretratadas de una planta útil con los agentes herbicidas o bien principios activos. Si los principios activos son menos tolerables para ciertas plantas útiles entonces pueden aplicarse técnicas de aspersión, en las cuales los agentes herbicidas sean atomizados con ayuda de un aparato de atomización de manera que las hojas de las plantas útiles sensibles en lo posible no sean alcanzadas, mientras que los principios activos alcanzan las hojas de las plantas no deseadas que crecen bajo ella o la superficie del suelo cubierto (dirigido *a posteriori*).

- 30 En otra forma de operar, la aplicación de los compuestos de la fórmula I o bien de los agentes herbicidas puede ocurrir por medio del tratamiento de la semilla.

- 35 El tratamiento de la semilla abarca esencialmente todas las técnicas corrientes para los expertos (revestimiento de la semilla, cobertura de la semilla, espolvoreado de la semilla, inmersión de la semilla, inversión de la superficie de la semilla, inmersión multicapas de la semilla, seed encrusting, seed dripping, y peletizado de la semilla) basados en los compuestos acordes con invención de la fórmula I o bien de los agentes producidos a partir de ellos. Con esto los agentes herbicidas pueden ser aplicados en forma unida o no diluida.

- 40 El concepto de semilla abarca semillas de todos tipos, por ejemplo granos, semillas, frutos, bulbos, esquejes y formas similares. El concepto de semilla describe preferiblemente granos y semillas.

Como semillas pueden emplearse semillas de las plantas útiles mencionadas arriba pero también las semillas de plantas transgénicas u obtenidas por métodos comunes.

- 45 Dependiendo del propósito de la lucha, tiempo del año, planta objetivo y estado del crecimiento, las cantidades de aplicación del principio activo son de 0.001 a 3.0, preferiblemente 0.01 a 1.0 kg/ha de sustancia activa (s. a.). Para el tratamiento de la semilla se emplean los compuestos I comúnmente en cantidades de 0,001 a 10 kg por 100 kg de semilla.

- 50 Para ampliar el espectro de efecto y para lograr efecto sinérgico, pueden aplicarse los compuestos de la fórmula I en mezcla y conjuntamente con numerosos representantes de otros grupos de principios activos reguladores del crecimiento y herbicidas. Por ejemplo entran en consideración como compañeros de mezcla 1,2,4-tiadiazoles, 1,3,4-tiadiazoles, amidas, ácido aminofosfórico y sus derivados, aminotriazoles, anilidas, ácidos ariloxi-/heteroariloxialcanos y sus derivados, ácido benzoico y sus derivados, benzotiadiazinonas, 2-(hetaroil/aroil)-1,3-ciclohexandionas, heteroaril-aril-cetonas, bencilisoxazolidinonas, derivados de meta-CF₃-fenilo, carbamatos, ácido quinolincarboxílico y sus derivados, cloroacetanilida, derivados de ciclohexenonoximaéter, diazinas, ácido dicloropropiónico y sus derivados, dihidro-benzofuranos, dihidrofuran-3-ona, dinitroanilina, dinitrofenoles, difeniléter, dipiridilo, ácido halógenocarboxílicos y sus derivados, ureas, 3-feniluracilo, imidazoles, imidazolinonas, n-fenil-3,4,5,6-tetrahidroftalimida, oxadiazoles, oxiranos, fenoles, ésteres ariloxi- y heteroariloxifenoxipropiónicos, ácido fenilacético y sus derivados, ácido 2-fenilpropiónico y sus derivados, pirazoles, fenilpirazoles, piridazinas, ácido piridincarboxílico y sus derivados, pirimidiléter, sulfonamidas, sulfonilurea, triazinas, triazinonas, triazolinonas, triazolcarboxamida, uracilo así como fenilpirazolinas e isoxazolininas y sus derivados.

- 65 Además, pueden ser de uso los compuestos I solos o en combinación con otros herbicidas o también se pueden aplicar mezclados o conjuntamente con otros agentes protectores de las plantas, por ejemplo con agentes para combatir parásitos u hongos fitopatógenos o bien bacterias. Es además de interés la miscibilidad con soluciones de sales minerales, que se emplean para remediar la falta de nutrientes y elementos traza. También pueden añadirse otros aditivos como aceites y concentrados de aceites no fitotóxicos wie nicht phytotoxische Öle y Ölkonzentrate.

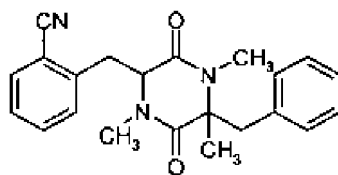
Puede también ser ventajoso aplicar los compuestos de la fórmula I en combinación con aseguradores. Los aseguradores son compuestos químicos que impiden o reducen el daño de plantas útiles, sin influir esencialmente el efecto herbicida de los compuestos de la fórmula I sobre plantas no deseadas. Ellos pueden ser aplicados tanto antes de la siembra (por ejemplo en el tratamiento de la semilla, en los esquejes o en plantones) como también antes o después de el emergimiento de la planta útil. Los aseguradores y los compuestos de la fórmula I pueden ser aplicados simultáneamente o uno tras de otra. Son aseguradores adecuados por ejemplo ácido (quinolin-8-oxi) acético, ácidos 1-fenil-5-haloalquil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílicos, ácidos 1-fenil-4,5-dihidro-5-alquil-1 H-pirazol-3,5-di carboxílicos, ácidos 4,5-dihidro-5,5-diaril-3-isoxazol carboxílicos, dicloroacetamidas, alfa-oximinofenilacetoneitrilos, acetofenonoximas, 4,6-dihalo-2-fenilpirimidinas, N-[[4-(aminocarbonil)fenil]sulfonil]-2-benzo amidas, anhídrido 1,8-naftalénico, ácidos 2-halo-4-(haloalquil)-5-tiazolcarboxílicos, fosfortiolatos y N-alquil-O-fenilcarbamatos así como sus sales útiles en agricultura, y suponiendo que ellas tengan una función ácida, sus derivados útiles en agricultura, como amidas, ésteres y tioésteres.

En lo que sigue se aclara mediante ejemplos la producción de compuestos de piperazina de la fórmula I, sin que dichos ejemplos limiten el objetivo de la presente invención.

Ejemplos

La caracterización de los productos mostrados en lo que sigue ocurrió mediante determinación del punto de fusión, mediante espectroscopia de RMN o mediante la masa determinada (m/z) mediante espectrometría HPLC-MS o tiempo de retención (RT; [min.]).

HPLC-MS = cromatografía líquida de alta resolución combinada con espectrometría de masas; columna HPLC: columna RP-18 (Chromolit Speed ROD de Merck KGaA, Alemania), 50*4,6 mm; eluyente: Acetonitrilo + 0,1% ácido trifluoroacético (TFA)/agua + 0,1% TFA, con un gradiente de 5 : 95 a 100 : 0 en 5 minutos a 40°C, flujo 1,8 ml/min; MS: ionización de electroatomización cuadrupolo, 80 V (modo positivo)].



1.1 Producción de (2-tert-butoxycarbonylamino-3-fenil-propionilamino)-acetato de metilo

A una solución de clorhidrato de metilester de glicina (100 g, 0,8 mol) en tetrahidrofurano (TF, 1000 ml) se añadieron a 0°C etilidisopropilamina (259 g, 2,0 mol), N-tert-butoxycarbonyl-L-fenilalanina (212 g, 0,8 mol) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC, 230 g, 1,2 mol). A continuación se agitó la mezcla de reacción por 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción obtenida fue liberada de los componentes volátiles bajo presión reducida y el residuo así obtenido fue recibido en agua (1000 ml). Se extrajo varias veces la fase acuosa con CH_2Cl_2 . La fase orgánica así obtenida fue unificada, lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y liberada del solvente bajo presión reducida. Se obtuvo (2-tert-butoxycarbonylamino-3-fenil-propionilamino)-acetato de metilo como aceite amarillo en una cantidad de 300 g. El producto crudo obtenido se hizo reaccionar posteriormente sin otra purificación.

1.2 Producción de 3-bencilpiperazin-2,5-diona

A una solución de (2-tert-butoxycarbonylamino-3-fenil-propionilamino)-acetato de metilo (300 g, aproximadamente 0,8 mol) en CH_2Cl_2 se le hizo gotear a temperatura ambiente ácido trifluoro acético (342 g, 3 mol). Se agitó la mezcla de reacción obtenida por 24 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido fue recibido en TF (500 ml) y se le adicionó lentamente una solución acuosa de amoníaco (al 25%, 500 ml). Se agitó la mezcla de reacción por otras 72 h a temperatura ambiente. Mediante filtración se aisló la materia seca precipitada y se lavó con agua. Se obtuvo 3-bencilpiperazin-2,5-diona en una cantidad de 88 g (rendimiento de 54%).

1.3 Producción de 1,4-diacetil-3-bencil-piperazin-2,5-diona

Se agitó bajo condiciones de reflujo por 4 h una solución de 3-bencil-piperazin-2,5-diona (20,4 g, 0,1 mol) en anhídrido acético (200 ml). Se concentró bajo presión reducida la mezcla de reacción obtenida. Se recibió el residuo en CH_2Cl_2 , se lavó uno tras de otro con solución acuosa de NaHCO_3 y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtro y se liberó del solvente bajo presión reducida. Se obtuvo 1,4-diacetil-3-bencil-piperazin-2,5-diona como aceite amarillo en una cantidad de 28,5 g (cuantitativo) y se hizo reaccionar nuevamente como producto crudo.

ES 2 336 390 T3

HPLC-MS [m/z]: 289.1 [M+1]⁺.

1.4 Producción de 1-acetil-6-bencil-3-(2-brom-benciliden)-piperazin-2,5-diona

A una solución de 1,4-diacetil-3-bencil-piperazin-2,5-diona (17,4 g, 0,06 mol) en dimetilformamida (DMF, 100 ml) se añadió bromobenzaldehído (5,55 g, 0,03 mol) y Cs₂CO₃ (9,8 g, 0,03 mol). Se agitó la mezcla de reacción por 36 h a temperatura ambiente, a continuación se le adicionó agua (500 ml) y ácido cítrico (10 g) y se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica así obtenida fue combinada, lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y liberada de solvente bajo presión reducida. Se obtuvo 1-acetil-6-bencil-3-(2-brombenciliden)-piperazin-2,5-diona después de purificación cromatografía en columna (CH₂Cl₂ como eluyente) como aceite amarillo en una cantidad de 12 g (rendimiento 48%).

HPLC-MS [m/z]: 413.9 [M+1]⁺.

1.5 Producción de 3-bencil-6-(2-bromo-benciliden)-piperazin-2,5-diona

A una solución de 1-acetil-6-bencil-3-(2-bromo-benciliden)-piperazin-2,5-diona (12 g, 0,03 mol) en TF (50 ml) se añadió una solución acuosa diluida de HCl (5%, 250 ml). Se agitó la mezcla de reacción por 8 h bajo condiciones de reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción, se aisló por filtración la materia sólida precipitada. La materia sólida así obtenida fue lavada con agua y TF. Se obtuvo 3-bencil-6-(2-bromo-benciliden)-piperazin-2,5-diona como un sólido incoloro en una cantidad de 8.3 g (rendimiento 75%).

HPLC-MS [m/z]: 371.2 [M]⁺.

1.6 3-bencil-6-(2-bromo-benciliden)-1,3,4-trimetil-piperazin-2,5-diona

A una solución de 3-bencil-6-(2-bromobenciliden)-piperazin-2,5-diona (2,00 g, 5,4 mmol) en DMF (50 ml) se añadió a 0°C NaH (0,85 g, 60% ig, 21 mmol). Se agitó la mezcla de reacción por 2 h a 0°C gerührt y a continuación se añadió MeI (5.0 g, 35 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por otras 18 h a temperatura ambiente y a continuación se añadió agua. Se extrajo varias veces con metil-tert-butileter. La fase orgánica así obtenida obtenida fue combinada, lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄ y liberada del solvente bajo presión reducida. Se obtuvo 3-bencil-6-(2-brombenciliden)-1,3,4-trimetil-piperazin-2,5-diona después de purificación cromatografía en columna en una cantidad de 1,6 g (rendimiento 72%).

HPLC-MS [m/z]: 413.0 [M]⁺.

1.7 Producción de 2-(5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-ilidenmetil)-benzonitrilo

A una solución de 3-bencil-6-(2-bromo-benciliden)-1,3,4-trimetil-piperazin-2,5-diona (1,5 g, 3,6 mmol) en N-Metilpirrolidina (NMP, 25 ml) se añadió CuCN (0,7 g, 7,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción por 16 h a 155°C y después de enfriar a temperatura ambiente se colocó en acetato. Se diluyó la mezcla de reacción con metil-tert-butileter. La fase orgánica así obtenida fue lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y liberada del solvente bajo presión reducida. Después de purificación cromatografía en columna se obtuvo 2-(5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-ilidenmetil)-benzonitrilo en una cantidad de 0,79 g (rendimiento 61%).

HPLC-MS [m/z]: 360.5 [M+1]⁺.

1.8 Producción de 2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo

A una solución de 2-(5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxo-piperazin-2-ilidenmetil)-benzonitrilo (0,5 g, 1,4 mmol) en MeOH (metanol, 40 ml) se añadió bajo nitrógeno Pd sobre carbón activado (0,1 g) como suspensión en MeOH (2 ml). Se hidrogenó la suspensión obtenida por 7 h bajo atmósfera de H₂. Se filtró sobre celita la mezcla de reacción obtenida. El filtrado fue liberado del solvente bajo presión reducida. El producto crudo así obtenido fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvieron 2 isómeros, los cuales fueron analizados por HPLC-MS.

Isómero principal 1: HPLC-MS: [m/z] = 362,1 [M+H]⁺; RT = 2,834 min;

Isómero secundario 2: HPLC-MS: [m/z] = 362,1 [M+H]⁺; RT = 2,657 min.

ES 2 336 390 T3

Ejemplo 2

Producción alternativa de 2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo

2.1 Producción de glicinato de N-(Difenilmetilen) etilo

Se disolvió clorhidrato de glicinato de etilo (37 g, 0,27 mol) en una solución de K_2CO_3 (74,4 g, 0,54 mol) en agua (186 ml). Se agitó la solución por 15 min y a continuación se le extrajo con diclorometano (10*150 ml). La fase orgánica así obtenida fue combinada, secada sobre $MgSO_4$ y liberada del solvente bajo presión reducida (500 mbar) (rendimiento - 50%). El residuo (9,5 g, 0,092 mol) fue disuelto conjuntamente con benzofenona (14,03 g, 0,077 mol) en xileno (76 ml). Después de la adición de unas gotas de $BF_3 \cdot Et_2O$ se agitó la mezcla de reacción por 5 h bajo condiciones de reflujo en separador de agua. Después del enfriamiento de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se aisló glicinato de N-(difenilmetilen)etilo del residuo obtenido mediante destilación (80°C a $5,5 \cdot 10^{-2}$ mbar) en un rendimiento de 48%.

2.2 Producción de alaninato de N-(Difenilmetilen)- α -(2-cianofenil)etilo

A una solución de glicinato de N-(difenilmetilen)etilo, (5 g, 18,7 mmol del ejemplo 2.1); 2-bromuro de cianobencilo (4,1 g, 20,7 mmol), y sulfato de tetrabutilamonio (320 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió soda cáustica acuosa NaOH (10%, 40 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de la separación de las fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 veces con 50ml). Las fases orgánicas obtenidas fueron combinadas, se lavaron hasta neutralidad de la fase de lavados, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y liberadas del solvente bajo presión reducida. Se aisló alaninato de N-(difenilmetilen)- α -(2-cianofenil)etilo a partir del recibo obtenido mediante cromatografía instantánea (SiO_2 ciclohexano/acetato de etilo) en un rendimiento de 83%.

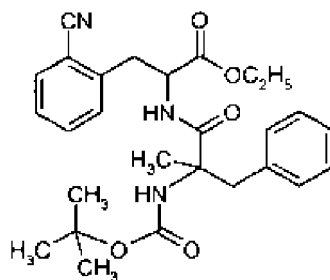
2.3 Producción de clorhidrato de alaninato de α -(2-cianofenil)etilo

A una solución de alaninato de N-(Difenilmetilen)- α -(2-cianofenil)etilo (11,4 g, 29,8 mmol; del ejemplo 2.2) en acetona (95 ml) se añadió HCl (1 M, 95 ml) acuoso. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 h y a continuación liberada del solvente bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió dietiléter (2 veces 50 ml). Se separó por decantación el líquido sobrenadante. En el sólido remanentes se trata de clorhidrato de alaninato de α -(2-cianofenil)etilo, el cual es empleado en la etapa siguiente sin más purificación (rendimiento de 87%).

2.4 Producción de N-(tert-butoxicarbonil)- α -metilfenilalanina

A una suspensión de α -metilfenilalanina (20 g, 0,11 mol) en dioxano/agua (2 : 1, 300 ml) se añadió soda cáustica acuosa (1 M, 170 ml). A esta mezcla de reacción se hizo gotear lentamente una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (29,2 g, 0,134 mol) en dioxano (50 ml) a una temperatura de 0°C. Después de terminada la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por toda la noche. Se controló la reacción por medio de análisis LC-MS. En cada caso se añadió medio equivalente de dicarbonato de di-tert-butilo hasta que no se observara ninguna evidencia de material de partida. En ello se ajustó en cada caso el valor de pH con una soda cáustica acuosa NaOH (1M) a 9. A continuación se ajustó el pH de la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso al 10% a un valor de 2 y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se las filtró y liberó del solvente bajo presión reducida. La N-(tert-butoxicarbonil)- α -metilfenilalanina obtenida como residuo en un rendimiento de 88% puede ser empleada en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2.5 Producción de (N-Boc- α -CHs-F)-(o-CN-F)- OC_2H_5

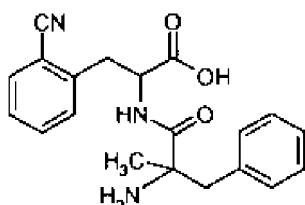


A una suspensión de N,N'-carbonildiimidazol (CDI, 3,7 g, 27,1 mmol) en tetrahidrofurano (TF, 34 ml) se añadió una solución de N-(tert-butoxicarbonil)- α -metilfenilalanina (6,3 g, 22,6 mmol) en TF (13 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 8 h. a continuación se añadió en porciones clorhidrato

ES 2 336 390 T3

de alaninato de α -(2-Cianofenil)etilo (8,6 g, 33,8 mmol) y a continuación diisopropiletilamina (DIPEA, 8,7 g, 67,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche a 45°C y a continuación por 2 h bajo condiciones de reflujo. Se vertió la mezcla de reacción sobre ácido cítrico acuoso al 5% y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se liberó del solvente bajo presión reducida. Se obtuvo (N-Boc- α -CH₃-Fen)-(o-CN-F)-OC₂H₅ a partir del remanente mediante cromatografía instantánea (SiO_2 ciclohexano/acetato de etilo) en un rendimiento de aproximadamente 40%.

2.6 Producción de (α -CH₃-Phen)-(o-CN-Phen)-OH



A una solución de (N-Boc- α -CH₃-Phen)-(o-CN-Phen)-OC₂H₅ (4,1 g, 8,5 mmol) en diclorometano (14 ml) se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 8,20 g, 71,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción por 2 h a temperatura ambiente y a continuación se liberó de los componentes volátiles a presión reducida. Se recibió el residuo en cloroformo. Se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa de Na_2CO_3 . Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se liberó del solvente bajo presión reducida. Se recibió el residuo (~1 g) en una mezcla de tetrahidrofurano/soda cáustica (2M) (1 : 1, 10 ml) a una temperatura de 0°C. Se agitó la mezcla por 2 h a esta temperatura. A continuación se ajustó a 7 el valor de pH con ácido clorhídrico (10%). Se lavó la mezcla con acetato de etilo. La fase acuosa obtenida fue secada bajo presión reducida. El residuo estaba compuesto por (α -CH₃-Fen)-(o-CN-Fen)-OH de la neutralización. Rendimiento: 1.2 g (<40%).

2.7 Producción de 2-(5-bencil-3,6-dioxo-5-metilpiperazin-2-ilmetil)-benzonitrilo

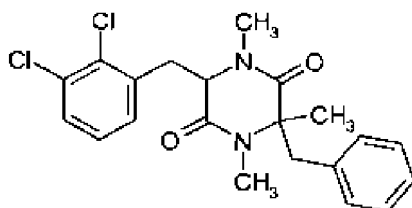
Se agitó por 12 h a temperatura ambiente una suspensión de (α -CH₃-Fen)-(o-CN-Fen)-OH (0,92 g, 2,6 mmol) y carbonato de di(N-succinimido) (0,8 g, 3,1 mmol) en acetonitrilo seco (35 ml) bajo atmósfera de N_2 . A continuación se añadió a la mezcla de reacción diisopropiletilamina (DIPEA, 0,47 ml, 2,6 mmol). Se agitó nuevamente la mezcla de reacción por 12 h a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se recibió el residuo en agua (2x5 ml) y se agitó. El sólido que precipitó fue aislado mediante filtración. A partir del sólido se aisló 2-(5-bencil-3,6-dioxo-5-metilpiperazin-2-ilmetil)-benzonitrilo mediante cromatografía HPLC preparativa (RP; eluyente: agua/acetonitrilo) en una cantidad de 315 mg (rendimiento 36%).

2.8 Producción de 2-(5-Bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil)-benzonitrilo

A una solución de 2-(5-bencil-3,6-dioxo-5-metilpiperazin-2-ilmetil)-benzonitrilo (0,3 g, 0,9 mmol) en dimetilformamida (DMF) seca se añadió a 0°C bajo atmósfera de N_2 se añadió NaH (144 mg, 3,6 mmol) y se agitó por 1 h a esa temperatura. A continuación se añadió MeI (0,77 g, 5,4 mmol). Después de agitar por una hora la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se separó el residuo obtenido mediante cromatografía HPLC preparativa (RP; eluyente: agua/acetonitrilo). Se obtuvo 2-(5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil)-benzonitrilo en una cantidad de 77 mg, como mezcla de dos diastereoisómeros. Los diastereoisómeros fueron aislados mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2 , ciclohexano/acetato de etilo 1 : 3). Se obtuvo el primer diastereoisómeros en una cantidad de 6 mg (R_f = 0,25). Se obtuvo el segundo diastereoisómero en una cantidad de 24 mg (R_f = 0,12). Esto corresponde a un rendimiento de 10%.

Ejemplo 3

3-bencil-6-(2,3-diclorobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona



ES 2 336 390 T3

3.1 Producción de 3-bencil-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona

A una solución de 3-bencil-3-metil-piperazin-2,5-diona (9,8 g, 0,045 mol) en dimetilformamida (450 mL) se añadió en porciones NaH (3,96 g, 60%, 0,1 mol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción por 30 min a 0°C y a continuación se adicionó yoduro de metilo (14,05 g, 0,1 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por una hora adicional y a continuación se añadió una solución saturada de NH₄OH. Se extrajo varias veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, secadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El sólido obtenido fue lavado en CH₂Cl₂ frío. Se obtuvo 3-bencil-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona como sólido claro en una cantidad de 9,6 g (rendimiento 87%).

HPLC-MS [m/z]: 247,1 [M+H]⁺

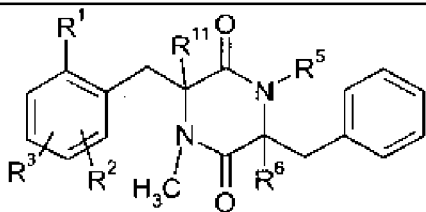
3.2 Producción de 3-bencil-6-(2,3-diclorobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona

Bajo argón se añadieron a una solución de 170 mg (0,7 mmol) de 3-bencil-1,3,4-trimetil-piperazin-2,5-diona en 2 ml de dimetilformamida (DMF), 35 mg NaH (60%). Se agitó la mezcla de reacción por 10 min a temperatura ambiente. Después de ello se añadieron 167 mg (0,7 mmol) de 1-bromometil-2,3-diclorobenceno y se agitó por otras 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo después con diclorometano. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía HPLC preparativa, donde se obtuvo el compuesto del título en un rendimiento de 20%.

La producción de los compuestos de la fórmula I organizados en la tabla 1 (ejemplos 4 a 39) ocurrió de manera análoga a la de los ejemplos antes mostrados 1, 2 y 3.

TABLA 1

Compuestos de la fórmula general I, donde R⁴ representa CH₃ y R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan en cada caso hidrógeno

 (I)							
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹¹	P. de Fusión [°C] y/o tiempo de ret. [m/z]
1*)	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H	2,834 min, m/z= 362,1 [M+H]
1**)	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H	2,657 min, m/z= 362,1 [M+H]
4	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	130-132°C, 2,968 min m/z= 376,1 [M+H]
5	NO ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	3,245 min, m/z= 382,8 [M+H]
6	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	H	3,635 min, m/z= 372,3 [M+H]
7	Cl	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,785 min, m/z= 406,1 [M+H]
8	NO ₂	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,606 min, m/z= 416,12 [M+H]
9	Cl	5-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,580 min, m/z= 439,3

ES 2 336 390 T3

							[M+H]
10	F	5-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,695 min, m/z= 390,9 [M+H]
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹¹	P. de Fusión [°C] y/o tiempo de ret. [m/z]
11	Br	5-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,733 min, m/z= 436,12 [M+2]
12	F	3-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,700 min, m/z= 390,2 [M+H]
13	F	5-F	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	3,642 min, m/z= 408,1 [M+H]
14	F	5-CH ₃	6-F	CH ₃	CH ₃	H	3,686 min, m/z= 388,3 [M+2]
15	F	5-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,758 min, m/z= 424,2 [M+2]
16	F	3-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,501 min, m/z= 474,2 [M+2]
17	F	5-CF ₃	3-Cl	CH ₃	CH ₃	H	4,041 min, m/z= 458,3 [M+H]
18	F	3-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,754 min, m/z= 424,2 [M+2]
19	F	5-CH ₃	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	3,901 min, m/z= 404,2 [M+2]
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹¹	P. de Fusión [°C] y/o tiempo de ret. [m/z]
20	Br	H	H	CH ₃	CH ₃	H	3,777 min, m/z= 415,8 [M+H]
21	F	H	H	CH ₃	CH ₃	H	3,641 min, m/z= 355,9 [M+H]
22	F	4-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,189 min, m/z= 372,9 [M+H]
23	NO ₂	3-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	3,663 min, m/z= 416,9 [M+H]
24	Cl	3- CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	H	4,346 min m/z= 413,9 [M+H]
25	Cl	3-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	4,024 min, m/z= 439,8 [M+H]
26	Cl	4-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,629 min, m/z= 390,2 [M+2]
27	F	5-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,014 min, m/z= 373,1 [M+H]
28	F	6-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,384 min, m/z= 373,8 [M+H]
29	Cl	4-OCH ₃	3-Cl	CH ₃	CH ₃	H	3,161 min, m/z= 437,7

ES 2 336 390 T3

							[M+2]
30	F	4-F	6-F	CH ₃	CH ₃	H	3,483 min, m/z= 391,7 [M+H]
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ¹¹	P. de Fusión [°C] y/o tiempo de ret. [m/z]
31	F	3-F	4-F	CH ₃	CH ₃	H	3,539 min, m/z= 391,7 [M+H]
32	Cl	6-F	H	CH ₃	CH ₃	H	3,062 min, m/z= 388,8 [M+]
33	F	4-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	3,746 min, m/z= 423,7 [M+H]
34	I	H	H	CH ₃	CH ₃	H	3,235 min, m/z= 462,6 [M+H]
35	Cl	4-NO ₂	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	3,638 min, m/z= 452,0 [M+2]
36	Cl	6-F	H	CH ₃	CH ₃	H	2,926 min, m/z= 388,7 [M]
37	Cl	6-CH ₃	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	3,134 min, m/z= 421,5 [M+H]
38	Cl	5-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	4,006 min, m/z= 405,8 [M+H]
39	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	H	4,033 min, m/z= 413,9 [M+H]
Con excepción de los compuestos marcados con *) y **) se obtuvo en cada caso una mezcla de isómeros, que no fue separada. *) (S,S)-I (isómero principal 1) **) (R,S)-I (isómero secundario 2) P. de fusión Punto de fusión Tiempo de ret. Tiempo de retención HPLC							

Ejemplos de aplicación

El efecto herbicida de los compuestos de la fórmula I se muestra mediante ensayos de invernadero:

Como recipientes de cultivo sirvieron vasijas plásticas con arena fangosa con aproximadamente 3,0% de humus como sustrato. Las semillas de las plantas de prueba fueron plantadas por separado según la clase.

En el tratamiento previo al emergimiento se aplicaron los principios activos suspendidos o emulsificados en agua directamente después de plantar las semillas, por medio de una tobera que los distribuía finamente. Los recipientes fueron ligeramente asperjados para promover la germinación y crecimiento, y a continuación se les cubrió con cofias plásticas transparentes hasta que las plantas hubieran crecido. Este cubrimiento influye en una germinación uniforme de las plantas de prueba, siempre y cuando esto no afecte negativamente los principios activos.

Con objeto del tratamiento posterior al emergimiento, las plantas de prueba fueron cultivadas dependiendo de la forma de crecimiento primero hasta una altura de 3 a 15 cm y después fueron tratadas con los principios activos suspendidos o emulsificados en agua. Para ello las plantas de prueba fueron plantadas directamente y alojadas en el mismo recipiente o ellas fueron cultivadas primero como brotes vegetales por separado y transplantadas algunos días antes del tratamiento al recipiente del ensayo.

Las plantas fueron mantenidas según su categoría a temperaturas de 10 - 25°C o bien 20 - 35°C. El período de prueba se extendió por 2 a 4 semanas. Durante este tiempo las plantas fueron cuidadas, y se evaluó su reacción a los tratamientos individuales.

ES 2 336 390 T3

La evaluación fue según una escala de 0 a 100. En ello, 100 significa ninguna salida de las plantas o bien total destrucción de por lo menos la parte superficial y 0 ningún deterioro o desarrollo normal de crecimiento. Una buena actividad herbicida está dada en valores de por lo menos 70 y una actividad de adición muy buena está dada en valores de por lo menos 85.

Las plantas empleadas en la prueba de invernadero fueron colocadas juntas según los diferentes tipos:

Código Bayer	Nombre latino	Nombre alemán	Nombre inglés
AMARE	Amarantus retroflexus	amaranto, bledo	redroot pigweed
ALOMY	Alopecurus myosuroides	cola de zorro	Black grass
APESV	Apera spica-venti	heno gris o heno ahumado	Windgrass
CHEAL	Chenopodium album	armuelle, cenizo	common lambs-quarters
ECHCG	Echinochloa crus galli	capín arroz	barnyard grass
SETFA	Setaria faberi	almorejo grande	giant foxtail
SETVI	Setaria viridis	Almorejo verde	green foxtail

Los compuestos acordes con la invención muestran un muy buen efecto herbicida en el método previo al emergimiento.

En una cantidad de aplicación de 1,0 kg/ha el compuesto del ejemplo 1 (isómero principal 1) antes del emergimiento mostró un muy buen efecto herbicida comparado con AMARE, ALOMY, APESV, ECHCG y SETFA.

En una cantidad de aplicación de 0,5 kg/ha el compuesto del ejemplo 1 (isómero secundario 2) antes del emergimiento mostró un muy buen efecto herbicida comparado con ALOMY, APESV y ECHCG.

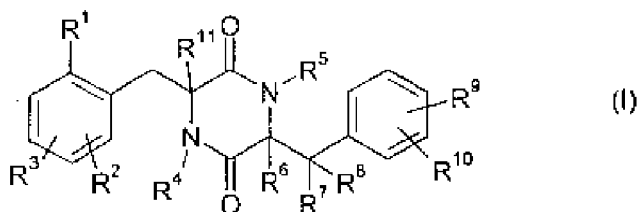
Los compuestos acordes con la invención muestran un muy buen efecto herbicida en el método posterior al emergimiento.

En una cantidad de aplicación de 1,0 kg/ha el compuesto del ejemplo 1 (isómero principal 1) después del emergimiento mostró un muy buen efecto herbicida comparado con AMARE, CHEAL, ECHCG y SETVI.

En una cantidad de aplicación de 0,5 kg/ha el compuesto del ejemplo 1 (isómero secundario 2) después del emergimiento mostró un muy buen efecto herbicida comparado con ALOMY, APESV y ECHCG.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de piperazina de la fórmula I



donde

R^1 es elegido de entre halógeno, ciano, nitro, $Z-C(=O)-R^{12}$, fenilo y un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros, el cual exhibe como átomos del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, elegidos de entre O, N y S donde fenilo y el radical heterocíclico son no sustituidos o pueden exhibir 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{1a} , los cuales independientemente uno de otro son elegidos de entre halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi y haloalcoxi C_1-C_4 , y donde

Z representa un enlace covalente o un grupo CH_2 ;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquenilo C_5-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidróxi, alcoxi C_1-C_6 , alquinoxilo C_3-C_6 , alquinoxilo C_3-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , [di- (C_1-C_6) -alquil]amino, alcoxiamino C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , alquilaminosulfonilamino C_1-C_6 , [di- (C_1-C_6) -alquilamino]sulfonilamino, alquénilamino C_3-C_6 , alquínilamino C_3-C_6 , N-(alquénil C_2-C_6)-N-(alquil C_1-C_6)-amino, N-(alquínil C_2-C_6)-N-(alquil C_1-C_6)-amino, N-(alcoxi C_1-C_6)-N-(alquil C_1-C_6)-amino, N-(alquénil C_2-C_6)-N-(alcoxi C_1-C_6)-amino, N-(alquínil C_2-C_6)-N-(alcoxi C_1-C_6)-amino, fenilo, fenoxi o fenilamino, fenilo, fenoxi o fenilamino; donde las partes alquilo en los radicales enumerados bajo R^{12} pueden estar parcial o totalmente halogenados y las partes fenilo en los radicales enumerados bajo R^{12} pueden portar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^{12a} , los cuales son elegidos de entre halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^2 es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , bencilo o un grupo $S(O)_nR^{21}$, donde R^{21} representa alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 y n representa 0, 1 o 2;

R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^4 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_3-C_4 o alquinilo C_3-C_4 ;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_3-C_4 , alquinilo C_3-C_4 o un grupo $C(=O)R^{51}$, donde R^{51} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^6 representa alquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^7 , R^8 independientemente uno de otro representan hidrógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 , haloalquioxio C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^9 , R^{10} independientemente uno de otro son elegidos de entre hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

así como las sales adecuadas para la agricultura de estos compuestos.

2. Compuestos de piperazina según la reivindicación 1, donde R^1 representa ciano, nitro o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, el cual exhibe 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno o 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre y dado el caso 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y el cual es no sustituido o puede exhibir 1 o 2 sustituyentes elegidos entre R^{1a} .

3. Compuestos de piperazina según la reivindicación 1, donde R^1 representa halógeno, en particular cloro o bromo.

4. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^4 representa metilo.

5. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo.

ES 2 336 390 T3

6. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^5 representa $C(=O)R^{51}$, donde R^{51} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 .

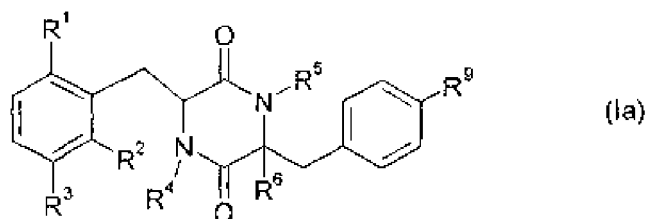
7. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^6 representa metilo o etilo.

8. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^7 y R^8 representan hidrógeno.

9. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^{10} representa hidrógeno.

10. Compuestos de piperazina según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^{11} representa hidrógeno.

11. Compuestos de piperazina de la fórmula general I^a según una de las reivindicaciones anteriores, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^9 exhiben uno de los significados antes indicados:



así como las sales de estos compuestos adecuadas para la agricultura.

12. Compuestos de piperazina según la reivindicación 11, donde

R^1 representa ciano o nitro;

R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C_1-C_2 , etenilo o alcoxi C_1-C_2 ;

R^3 representa flúor o hidrógeno;

R^4 representa metilo;

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo;

R^6 representa metilo o etilo; y

R^9 representa hidrógeno o halógeno.

13. Compuestos de piperazina según la reivindicación 1, elegidos de entre:

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,

2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,

ES 2 336 390 T3

- 2-[5-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
 2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo
 5 2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitril
 2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitril
 10 2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,
 2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,
 2-[5-bencil-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenil-benzonitrilo,
 15 2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,
 2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,
 2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,
 20 2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,
 2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,
 25 2-[5-bencil-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,
 30 2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,
 35 2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,4,5-trimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,
 40 2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,
 45 2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
 50 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo
 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitril
 55 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitril
 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,
 60 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1,4-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-benzonitrilo,
 65 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-fluorobenzonitrilo,
 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metoxibenzonitrilo,

ES 2 336 390 T3

2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3,4-difluorobenzonitrilo,
2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-metilbenzonitrilo,
5 2-[5-(4-fluorobencil)-5-etil-1-metil-3,6-dioxopiperazin-2-ilmetil]-3-etenilbenzonitrilo,
3-bencil-6-(2-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
10 3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
15 3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
20 3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
25 3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,
30 3-bencil-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
35 3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
40 3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
45 3-bencil-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
50 3-bencil-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
3-bencil-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,
55 3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
60 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
65 3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3,4-trimetilpiperazin-2,5-diona,
3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

ES 2 336 390 T3

3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

5 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

10 3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-1,3-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,

15 3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,

20 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1,4-dimetilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,

25 3-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2,3-difluoro-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,

30 3-(4-fluorobencil)-6-(2-metoxi-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona,

3-(4-fluorobencil)-6-(2-metil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona y

3-(4-fluorobencil)-6-(2-etenil-6-nitrobencil)-3-etil-1-metilpiperazin-2,5-diona.

35

14. Aplicación como herbicida de compuestos de piperazina de la fórmula I o bien I^a según una de las reivindicaciones 1 a 13 y sus sales adecuadas en la agricultura.

40 15. Agentes que contienen una cantidad con efecto herbicida de por lo menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o bien I^a o una sal adecuada para la agricultura de I o bien I^a según una de las reivindicaciones 1 a 13 y sustancias auxiliares comunes para la formulación de agentes protectores para las plantas.

45 16. Método para combatir el crecimiento no deseado de las plantas, **caracterizado** porque se deja actuar una cantidad con efecto herbicida de por lo menos un compuesto de piperazina de la fórmula I o bien I^a o una sal de I o bien I^a según una de las reivindicaciones 1 a 13 útil en la agricultura en plantas, sus semillas y/o su hábitat.

50

55

60

65