

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 905 904**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A01N 43/58 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2018 PCT/EP2018/072280**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019 WO19034757**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2018 E 18755818 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.11.2021 EP 3668855**

(54) Título: **Compuestos Herbicidas**

(30) Prioridad:

17.08.2017 IN 201711029217

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**SCUTT, JAMES, NICHOLAS;
WILLETTS, NIGEL, JAMES;
SONAWANE, RAVINDRA;
PHADTE, MANGALA;
KANDUKURI, SANDEEP, REDDY;
SASMAL, SWARNENDU;
ARMSTRONG, SARAH;
MCGRANAGHAN, ANDREA y
NG, SEAN**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 905 904 T3

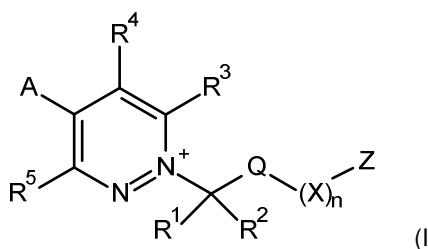
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos Herbicidas

5 La presente invención se refiere a derivados de piridazina activos como herbicidas, así como también a procedimientos e intermedios utilizados para la preparación de este tipo de derivados. La invención se extiende, además, a composiciones herbicidas que comprenden este tipo de derivados, así como también al uso de este tipo de compuestos y composiciones para controlar el crecimiento de plantas indeseables: en particular el uso en el control de malezas en cultivos de plantas útiles. El documento US3702361 también describe derivados de piridazina útiles 10 como herbicidas.

15 La presente invención se basa en el hallazgo de que los derivados de piridazina de Fórmula (I) tal como se definen en la presente, exhiben una actividad herbicida sorprendentemente buena. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una especie zwiteriónica o sal farmacéuticamente aceptable de este:



20 donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -OR^{15a}, -N(R⁶)S(O)₂R¹⁵, -N(R⁶)C(O)R¹⁵, -N(R⁶)C(O)OR¹⁵, -N(R⁶)C(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R⁶)CHO, -N(R^{7a})₂ y -S(O)_nR¹⁵.

25 R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; y donde cuando R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por -OR⁷, -OR^{15a}, -N(R⁶)S(O)₂R¹⁵, -N(R⁶)C(O)R¹⁵, -N(R⁶)C(O)OR¹⁵, -N(R⁶)C(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R⁶)CHO, -N(R^{7a})₂ y -S(O)_nR¹⁵, R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o

30 R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O;

Q es (CR^{1a}R^{2b})_m;
m es 0, 1, 2 o 3;

35 cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, -OR⁷, -OR^{15a}, -NH₂, -NHR⁷, -NHR^{15a}, -N(R⁶)CHO, -NR^{7b}R^{7c} y -S(O)_nR¹⁵; o

cada R^{1a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O;

40 R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -S(O)_nR¹⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y -N(R⁶)₂; cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -C(O)NR¹⁶R¹⁷;

45 cada R^{7a} se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ -C(O)NR¹⁶R¹⁷ y -C(O)NR⁶R^{15a};

R^{7b} y R^{7c} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes; o

50 R^{7b} y R^{7c} junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N, O y S; y

A es un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3, o 4 átomos de nitrógeno y donde el heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, y donde cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R^{7a})₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_nR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆,

halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃)-, hidroxialquil C₁-C₆-, (alcoxi C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃)-, haloalcoxi C₁-C₆, (haloalcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃)-, alqueniloxi C₃-C₆, alquiniloxi C₃-C₆, N-cicloalquilamino C₃-C₆, -C(R⁶)=NOR⁶, fenilo, un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O, y un heteroarilo de 5- o 6- miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dicho fenilo, heterociclico o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

o

cuando A está sustituido con 3 o 4 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; y

cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, ciano, -OH, -N(R⁶)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

X se selecciona a partir del grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y un heterociclico de 4 a 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclico están sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R⁹, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclico;

n es 0 o 1;

Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) y tetrazol;

R¹⁰ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo, y donde dicho fenilo o bencilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, -N(R⁶)₂ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y fenilo;

R¹⁴ es haloalquilo C₁-C₆;

R¹⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

R^{15a} es fenilo, donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo heterociclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N, O y S;

R¹⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R⁶)₂ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;

y

r es 0, 1 o 2.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de Fórmula (I) y un diluyente o portador agroquímicamente aceptable. Una composición agrícola de este tipo puede comprender además al menos un principio activo adicional.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método para controlar o prevenir el crecimiento de plantas indeseables, donde una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de Fórmula (I), o una composición que comprende este compuesto como principio activo, se aplica a las plantas, a partes de estas o al emplazamiento de estas.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como un herbicida.

De acuerdo con un quinto aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I).

- El término "halógeno" o "halo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a flúor (fluoro), cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo.
- 5 El término "ciano", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -CN.
- El término "hidroxi", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -OH.
- 10 El término "nitro", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -NO₂.
- 10 El término "alquilo C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los términos "alquilo C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₂" se deben interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de alquilo C₁-C₆ incluyen, sin carácter limitante, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo y 1-dimetiletilo (*t*-butilo).
- 15 El término "alcoxi C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general. El término "alcoxi C₁-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₄ incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y *t*-butoxi.
- 20 El término "haloalquilo C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general sustituido con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes. El término "haloalquilo C₁-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de haloalquilo C₁-C₆ incluyen, sin carácter limitante, clorometilo, fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.
- 25 El término "alquenilo C₂-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace que puede tener la configuración (E) o (Z), que tiene de dos a seis átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El término "alquenilo C₂-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de alquenilo C₂-C₆ incluyen, sin carácter limitante, prop-1-enilo, alilo (prop-2-enilo) y but-1-enilo.
- 30 El término "haloalquenilo C₂-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquenilo C₂-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general sustituido con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes. Los ejemplos de haloalquenilo C₂-C₆ incluyen, sin carácter limitante, cloroetileno, fluoroetileno, 1,1-difluoroetileno, 1,1-dicloroetileno y 1,1,2-tricloroetileno.
- 35 El término "alquinilo C₂-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a seis átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El término "alquinilo C₂-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de alquinilo C₂-C₆ incluyen, sin carácter limitante, prop-1-inilo, propargilo (prop-2-inilo) y but-1-inilo.
- 40 El término "alquinilo C₂-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a seis átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El término "alquinilo C₂-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de alquinilo C₂-C₆ incluyen, sin carácter limitante, prop-1-inilo, propargilo (prop-2-inilo) y but-1-inilo.
- 45 El término "haloalcoxi C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes. El término "haloalcoxi C₁-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de haloalcoxi C₁-C₆ incluyen, sin carácter limitante, fluorometoxi, difluorometoxi, fluoroetoxi, trifluorometoxi y trifluoroetoxi.
- 50 El término "(haloalcoxi C₁-C₃)-(alquilo C₁-C₃)", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-O-R_a- donde R_b es un radical haloalquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente de manera general, y R_a es un radical alquileno C₁-C₃ como se ha definido anteriormente de manera general.
- 55 El término "(alcoxi C₁-C₃)-(alquilo C₁-C₃)", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-O-R_a- donde R_b es un radical alquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente de manera general, y R_a es un radical alquileno C₁-C₃ como se ha definido anteriormente de manera general.
- 60 El término "(alcoxi C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃)", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula R_b-O-R_a-O- donde R_b es un radical alquilo C₁-C₃ como se ha definido anteriormente de manera general, y R_a es un radical alquileno C₁-C₃ como se ha definido anteriormente de manera general.
- 65 El término "alqueniloxi C₃-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquenilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general.
- 65 El término "alquiniloxi C₃-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquinilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general.

El término "hidroxialquilo C₁-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general, sustituido con uno o más grupos hidroxi.

5 El término "(alquil C₁-C₆)carbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)R_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general.

10 El término "(alcoxi C₁-C₆)carbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general.

10 El término "aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -C(O)NH₂.

15 El término "cicloalquilo C₃-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical anular monocíclico estable que está saturado o parcialmente insaturado y que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. El término "cicloalquilo C₃-C₄" se debe interpretar con el mismo significado. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₆ incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 El término "halocicloalquilo C₃-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical cicloalquilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general sustituido con uno o más átomos halógenos idénticos o diferentes. El término "halocicloalquilo C₃-C₄" se debe interpretar con el mismo significado.

25 El término "cicloalcoxi C₃-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical cicloalquilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general.

30 El término "N-cicloalquilamino C₃-C₆", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de fórmula -NHR_a donde R_a es un radical cicloalquilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente de manera general.

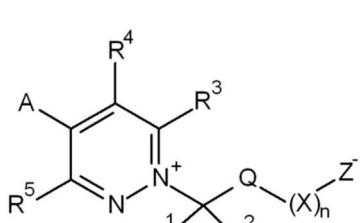
35 El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente, excepto cuando se afirme explícitamente lo contrario, se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo.

40 El término "heterociclico" o "heterocíclico", tal como se utiliza en la presente, a menos que se afirme explícitamente lo contrario, se refiere a un radical anular monocíclico no aromático estable de 4 a 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclico se puede unir al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclico incluyen, sin carácter limitante, pirrolinilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dihidroisoxazolilo, dioxolanilo, morfolinilo o δ-lactamilo.

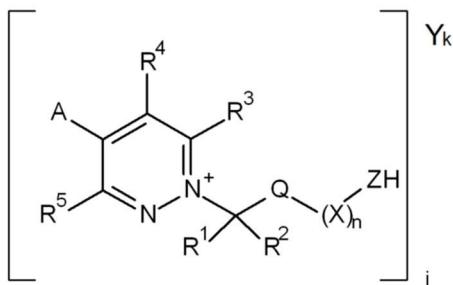
45 La presencia de uno o más átomos de carbono asimétricos posibles en un compuesto de fórmula (I) significa que los compuestos pueden existir en formas isoméricas quirales, es decir, formas enantioméricas o diastereoméricas. También pueden existir atropoisómeros como resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo. Se pretende que la fórmula (I) incluya todas estas formas isoméricas posibles y sus mezclas. La presente invención incluye todas las formas isoméricas posibles y sus mezclas para un compuesto de fórmula (I). Asimismo, se pretende que la fórmula (I) incluya todos los tautómeros posibles (incluida la tautomería lactama-lactima y la tautomería ceto-enol) cuando estén presentes. La presente invención incluye todas las formas tautoméricas posibles para un compuesto de fórmula (I). De manera similar, cuando haya alquenos disustituidos, estos se pueden presentar en forma E o Z o como mezclas de ambas en cualquier proporción. La presente invención incluye todas estas formas isoméricas posibles y sus mezclas para un compuesto de fórmula (I).

55 Los compuestos de fórmula (I) se proporcionarán habitualmente en forma de una sal agronómicamente aceptable, un zwitterión o una sal agronómicamente aceptable de un zwitterión. Esta invención abarca todas estas sales agroquímicamente aceptables, zwitteriones y sus mezclas en todas las proporciones.

60 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) donde Z comprende un protón ácido, puede existir como un zwitterión, un compuesto de fórmula (I-I), o como una sal agronómicamente aceptable, un compuesto de fórmula (I-II) como se muestra a continuación:



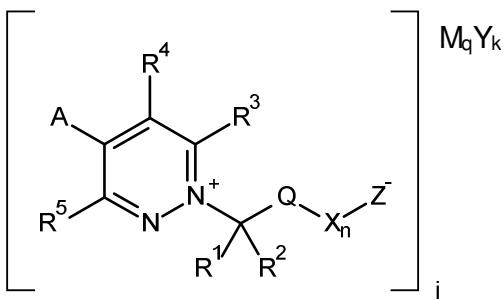
0



(I-II)

donde Y representa un anión agronómicamente aceptable y j y k representan números enteros que se pueden seleccionar entre 1, 2 o 3, dependiendo de la carga del anión Y respectivo.

Un compuesto de fórmula (I) también puede existir como una sal agronómicamente aceptable de un zwitterión, un compuesto de fórmula (I-III) tal como se muestra a continuación:



(I-III)

10 donde Y representa un anión agronómicamente aceptable, M representa un catión agronómicamente aceptable (además del catión de piridazinio) y los números enteros j, k y q se pueden seleccionar entre 1, 2 o 3, dependiendo de la carga del anión Y respectivo y el catión M respectivo.

15 Por lo tanto, cuando se dibuja un compuesto de fórmula (I) en forma desprotonada en la presente, el experto entenderá que se podría representar igualmente en forma no protonada o salina con uno o más contra íones relevantes.

En una realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I-II) donde k es 2, j es 1 e Y se selecciona a partir del grupo constituido por halógeno, trifluoroacetato y pentafluoropropionato. En esta realización, un átomo de nitrógeno en el anillo A puede estar protonado o un átomo de nitrógeno comprendido en R¹, R², Q o X puede estar protonado (por ejemplo, remítase al compuesto A234 o A235 en la tabla A). Preferentemente, en un compuesto de fórmula (I-II), k es 2, j es 1 e Y es cloruro, donde un átomo de nitrógeno en el anillo A está protonado.

25 Las sales agronómicamente aceptables adecuadas de la presente invención, representadas por el anión Y, incluyen, sin carácter limitante, cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, 2-naftalenosulfonato, acetato, adipato, metóxido, etóxido, propóxido, butóxido, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, butilsulfato, butilsulfonato, butirato, canforato, cansilato, caprato, caproato, caprilato, carbonato, citrato, difosfato, edetato, edisilato, enantato, etanodisulfonato, etanosulfonato, etilsulfato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucoronato, glutamato, glicerofosfato, heptadecanoato, hexadecanoato, hidrogenosulfato, hidróxido, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metanodisulfonato, metilsulfato, mucato, miristato, napsilato, nitrato, nonadecanoato, octadecanoato, oxalato, pelargonato, pentadecanoato, pentafluoropropionato, perchlorato, fosfato, propionato, propilsulfato, propilsulfonato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, tridecilato, triflato, trifluoroacetato, undecilinato y valerato.

35 Los cationes adecuados representados por M incluyen, sin carácter limitante, metales, ácidos conjugados de aminas y cationes orgánicos. Los ejemplos de metales adecuados incluyen aluminio, calcio, cesio, cobre, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, hierro y zinc. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen alilamina, amoniaco, amilamina, arginina, benetamina, benzatina, butenil-1-amina, butilamina, butiletanolamina, ciclohexilamina, decilamina, diamilamina, dibutilamina, dietanolamina, dietylamina, dietilentriamina, diheptilamina, dihexilamina, diisoamilamina, diisopropilamina, dimetilamina, dioctilamina, dipropanolamina, dipropargilamina, dipropilamina, dodecilamina, etanolamina, etilamina, etilbutilamina, etilendiamina, etilheptilamina, etiloctilamina, etilpropanolamina, heptadecilamina, heptilamina, hexadecilamina, hexenil-2-amina, hexilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, histidina, indolina,

40

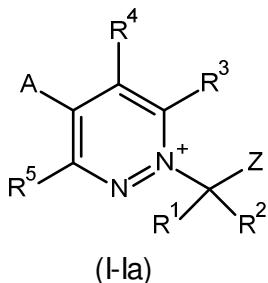
isoamilamina, isobutanolamina, isobutilamina, isopropanolamina, isopropilamina, lisina, meglumina, metoxetilamina, metilamina, metilbutilamina, metiletilamina, metilhexilamina, metilisopropilamina, metilnonilamina, metiloctadecilamina, metilpentadecilamina, morfolina, *N,N*-dietiletanolina, *N*-metilpiperazina, nonilamina, octadecilamina, octilamina, oleilamina, pentadecilamina, pentenil-2-amina, fenoxetilamina, picolina, piperazina, piperidina, propanolamina, propilamina, propilendiamina, piridina, pirrolina, sec-butilamina, estearilamina, amina de sebo, tetradecilamina, tributilamina, tridecilamina, trimetilamina, triheptilamina, trihexilamina, triisobutilamina, triisodecilmamina, triisopropilamina, trimetilamina, tripentilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano y undecilamina. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen benciltributilamonio, benciltrimetilamonio, benciltrifenilosfonio, colina, tetrabutilamonio, tetrabutilosfonio tetraetilamonio, tetaetilosfonio tetrametilamonio, tetrametilosfonio tetrapropilamonio, tetrapropilosfonio tributilsulfonio, tributilsulfoxonio, trietilsulfonio, trietilsulfoxonio, trimetilsulfonio, trimetilsulfoxonio, tripropilsulfonio y tripropilsulfoxonio.

Los compuestos preferidos de fórmula (I), donde Z comprende un protón ácido, se pueden representar como (I-I) o (I-II). Para los compuestos de fórmula (I-II), se pone el enfasis en las sales cuando Y es cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, bicarbonato, acetato, pentafluoropropionato, triflato, trifluoroacetato, metilsulfonato, tosilato y nitrato, donde j y k son 1. Preferentemente, Y es cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, bicarbonato, acetato, trifluoroacetato, metilsulfato, tosilato y nitrato, donde j y k son 1. Para los compuestos de fórmula (I-II) también se pone el énfasis en las sales cuando Y es carbonato y sulfato, donde j es 2 y k es 1, y cuando Y es fosfato, donde j es 3 y k es 1.

20 Cuando sea apropiado, los compuestos de fórmula (I) también pueden estar en forma de (y/o utilizarse como) un *N*-óxido.

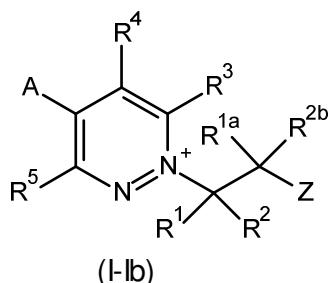
Los compuestos de fórmula (I) donde m es 0 y n es 0 pueden estar representados por un compuesto de fórmula (I-la) tal como se muestra a continuación:

25



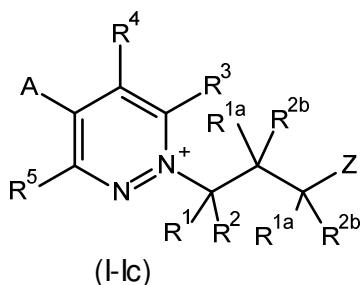
donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A y Z son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

30 Los compuestos de fórmula (I) donde m es 1 y n es 0 pueden estar representados por un compuesto de fórmula (I-lb) tal como se muestra a continuación:



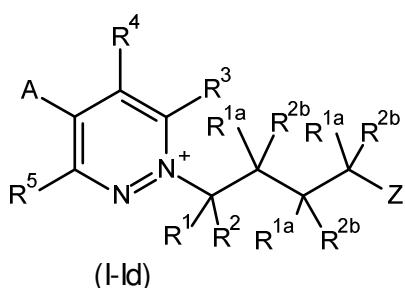
35 donde R¹, R², R^{1a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, A y Z son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) donde m es 2 y n es 0 pueden estar representados por un compuesto de fórmula (I-lc) tal como se muestra a continuación:



donde R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , A y Z son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

- 5 Los compuestos de fórmula (I) donde m es 3 y n es 0 pueden estar representados por un compuesto de fórmula (I-1d) tal como se muestra a continuación:



- 10 donde R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , A y Z son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

La siguiente lista proporciona definiciones, que incluyen las definiciones preferidas, para sustituyentes n, m, r, A, Q, X, Z, R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} y R^{18} en referencia a los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención. Para cualquiera de estos sustituyentes, se puede combinar cualquiera de las definiciones que se indican a continuación con cualquier definición de cualquier otro sustituyente que se indique a continuación o en otra sección de este documento.

20 R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -OR^{15a}, -N(R⁶)S(O)₂R¹⁵, -N(R⁶)C(O)R¹⁵, -N(R⁶)C(O)OR¹⁵, -N(R⁶)C(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R⁶)CHO, -N(R^{7a})₂ y -S(O)₂R¹⁵. Preferentemente, R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -NHS(O)₂R¹⁵, -NHC(O)R¹⁵, -NHC(O)OR¹⁵, -NHC(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R^{7a})₂ y -S(O)₂R¹⁵. Más preferentemente, R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, -OR⁷ y -N(R^{7a})₂. Aún más preferentemente, R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -OR⁷ y -N(R^{7a})₂. Aún más preferentemente todavía, R^1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Incluso aún más preferentemente todavía, R^1 hidrógeno o metilo. De la manera más preferente R^1 es hidrógeno.

30 R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. Preferentemente, R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ y fluoroalquilo C₁-C₆. Más preferentemente, R^2 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Aún más preferentemente, R^2 es hidrógeno o metilo. De la manera más preferente R^2 es hidrógeno.

35 Donde cuando R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por -OR⁷, -OR^{15a}, -N(R⁶)S(O)₂R¹⁵, -N(R⁶)C(O)R¹⁵, -N(R⁶)C(O)OR¹⁵, -N(R⁶)C(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R⁶)CHO, -N(R^{7a})₂ y -S(O)₂R¹⁵, R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆. Preferentemente, cuando R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por -OR⁷, -NHS(O)₂R¹⁵, -NHC(O)R¹⁵, -NHC(O)OR¹⁵, -NHC(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R^{7a})₂ y -S(O)₂R¹⁵, R^2 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo.

40 Como alternativa, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclo de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O. Preferentemente, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆. Más preferentemente, R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo de ciclopropilo.

45 En una realización, R^1 y R^2 son hidrógeno.

En otra realización R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

En otra realización R¹ es metilo y R² es metilo.

5 Q es (CR^{1a}R^{2b})_m.

m es 0, 1, 2 o 3. Preferentemente, m es 0, 1 o 2. Mas preferentemente, m es 1 o 2. De la manera más preferente, m es 1.

10 Cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OH, -OR⁷, -OR^{15a}, -NH₂, -NHR⁷, -NHR^{15a}, -N(R⁶)CHO, -NR^{7b}R^{7c} y -S(O)₂R¹⁵. Preferentemente, cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, -OH, -NH₂ y -NHR⁷. Más preferentemente, cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -OH, -NH₂. Aún más preferentemente, cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆. Aún más preferentemente todavía, cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, metilo, -OH y -NH₂. De la manera más preferente, R^{1a} y R^{2b} son hidrógeno.

20 En otra realización, cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆.

Como alternativa, cada R^{1a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O. Preferentemente, cada R^{1a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆. Más preferentemente, cada R^{1a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo de ciclopropilo.

30 R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, -S(O)₂R¹⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y -N(R⁶)₂. Preferentemente, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y -N(R⁶)₂. De la manera más preferente, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Aún más preferentemente, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆. Aún más preferentemente todavía, R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo. Más preferentemente, R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

35 Cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆. Preferentemente, cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo.

40 Cada R⁷ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -C(O)NR¹⁶R¹⁷. Preferentemente, cada R⁷ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)NR¹⁶R¹⁷. Más preferentemente, R⁷ es alquilo C₁-C₆. De la manera más preferente, cada R⁷ es metilo.

45 Cada R^{7a} se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ -C(O)NR¹⁶R¹⁷ y -C(O)NR⁶R^{15a}. Preferentemente, cada R^{7a} es independientemente -C(O)R¹⁵ o -C(O)NR¹⁶R¹⁷.

50 R^{7b} y R^{7c} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, R^{7b} y R^{7c} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -C(O)R¹⁵ y -C(O)NR¹⁶R¹⁷. Más preferentemente, R^{7b} y R^{7c} son alquilo C₁-C₆. De la manera más preferente, R^{7b} y R^{7c} son metilo.

55 Como alternativa, R^{7b} y R^{7c} junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N, O y S. Preferentemente, R^{7b} y R^{7c} junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo heterociclico de 5 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N y O. Más preferentemente, R^{7b} y R^{7c} junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un grupo pirrolidílico, oxazolidinílico, imidazolidinílico, piperidílico, piperazinílico o morfolinílico.

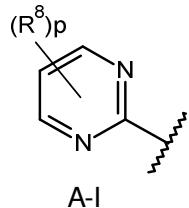
60 A es un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno y donde el heteroarilo puede, cuando sea factible, estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes.

65

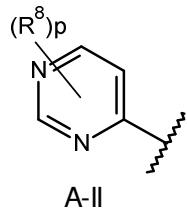
Preferentemente, A es un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno y donde el heteroarilo puede, cuando sea factible, estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes.

- 5 Más preferentemente, A es un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y donde el heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes.

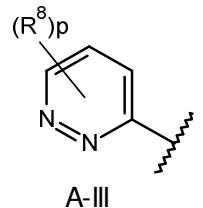
Todavía más preferentemente, A se selecciona partir del grupo constituido por las siguientes fórmulas A-I a A-VIII



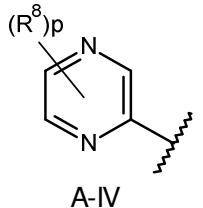
A-I



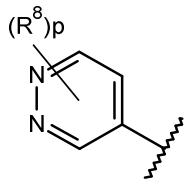
A-II



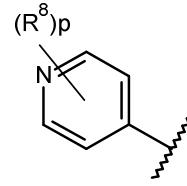
A-III



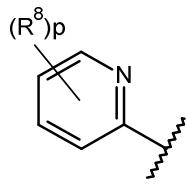
A-IV



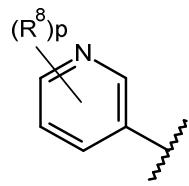
A-V



A-VI



A-VII

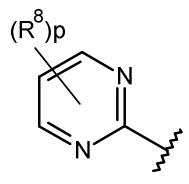


A-VIII

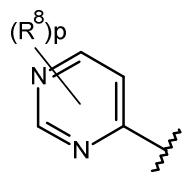
donde la línea irregular define el punto de unión a la parte restante de un compuesto de Fórmula (I) y p es 0, 1 o 2.

Aún más preferentemente, A se selecciona a partir del grupo constituido por las siguientes fórmulas A-I a A-VII

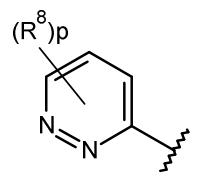
15



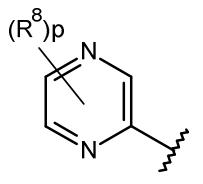
A-I



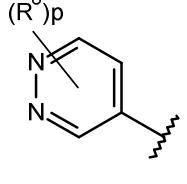
A-II



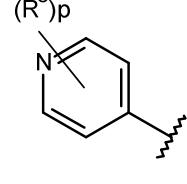
A-III



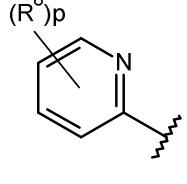
A-IV



A-V



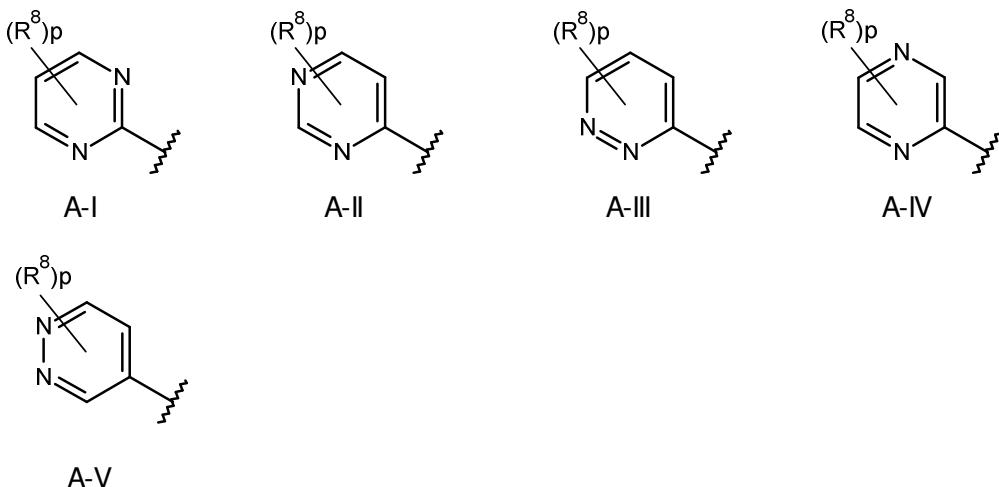
A-VI



A-VII

donde la línea irregular define el punto de unión a la parte restante de un compuesto de Fórmula (I) y p es 0, 1 o 2.

20 Aún más preferentemente todavía, A se selecciona a partir del grupo constituido por las siguientes fórmulas A-I a A-V



donde la línea irregular define el punto de unión a la parte restante de un compuesto de Fórmula (I) y p es 0, 1 o 2.

5 Incluso, aún más preferentemente todavía, A se selecciona a partir del grupo constituido por las fórmulas A-I a A-V y p es 0 o 1.

De la manera más preferente, A se selecciona a partir del grupo constituido por las fórmulas A-I a A-V y p es 0.

10 Cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃)-, hidroxialquil C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃)-, haloalcoxi C₁-C₆, (haloalcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃)-, alqueniloxi C₃-C₆, alquiniloxi C₃-C₆, N-

15 cicloalquilamino C₃-C₆, -C(R⁶)=NOR⁶, fenilo, un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O, y un heteroarilo de 5- o 6- miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dicho fenilo, heterociclico o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes.

20 Preferentemente, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)(alquil C₁-C₃)-, hidroxialquil C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₃)(alcoxi C₁-C₃)-, haloalcoxi C₁-C₆, (haloalcoxi C₁-C₃)(alquil C₁-C₃)-, alqueniloxi C₃-C₆, alquiniloxi C₃-C₆, -C(R⁶)=NOR⁶, fenilo y un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dicho fenilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes.

25 Más preferentemente, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, (alcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃)- hidroxialquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ (alcoxi C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃)-, y un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno, y donde dicho fenilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes.

35 35 Aún más preferentemente, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno, y donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente R⁹.

40 40 Aún más preferentemente todavía, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)_rR¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

45 45 Aún más preferentemente todavía, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, metilo y trifluorometilo.

De la manera más preferente, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, -NH₂, -N(Me)₂, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, metilo y trifluorometilo.

- 5 En una realización, cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)₂R¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxialquil C₁-C₆, y un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 2 átomos de nitrógeno, y donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1 sustituyente R⁹. Preferentemente, cuando A está sustituido con 1 o 2 substituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, -S(O)₂NHMe, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, hidroximetil- y 6-cloropiridazin-3-ilo.
- 10 15 Como alternativa, cuando A está sustituido con 3 o 4 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. Preferentemente, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. Más preferentemente, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -NH₂, -NHR⁷, -OR⁷, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. Aún más preferentemente todavía, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.
- 20 25 Cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, ciano, -OH, -N(R⁶)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄. Preferentemente, cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, ciano, -N(R⁶)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄. Más preferentemente, cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄. Aún más preferentemente, cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno y alquilo C₁-C₄.
- 30 35 X se selecciona a partir del grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y un heterociclico de 4 a 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclico están sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R⁹, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclico.
- 40 45 Preferentemente, X se selecciona a partir del grupo constituido por fenilo y un heterociclico de 4 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O, y donde dichos restos fenilo o heterociclico están sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R⁹, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dichos restos fenilo o heterociclico.
- 50 55 Más preferentemente, X es un heterociclico de 4 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O, y donde dicho resto heterociclico está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R⁹, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dicho resto heterociclico.
- 60 En una realización, X es un heterociclico de 5 miembros, que comprende 1 heteroátomo, donde dicho heteroátomo es N, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dicho resto heterociclico. Preferentemente, X es un heterociclico de 5 miembros, que comprende 1 heteroátomo, donde dicho heteroátomo es N, y donde los restos CR¹R² y Q mencionados anteriormente se unen a una posición adyacente al átomo de N y donde el resto Z está unido al átomo de N.
- 65 En otra realización, X es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, seleccionados entre R⁹, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dicho resto fenilo. Preferentemente, X es fenilo y los restos CR¹R² y Q mencionadas anteriormente se unen a una posición para respecto al resto Z.
- n es 0 o 1. Preferentemente, n es 0.
- Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) y tetrazol.

- 5 Preferentemente, Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-OC(O)NHOR^{11}$, $-NR^6C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-OC(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-NR^6C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-S(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-OS(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-OS(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-NR^6S(O)_2NHC(O)R^{18}$, $-N(OH)C(O)R^{15}$, $-ONHC(O)R^{15}$, $-NR^6S(O)_2NHS(O)_2R^{12}$, $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$, $-P(O)H(OR^{10})$, $-OP(O)(R^{13})(OR^{10})$ y $-NR^6P(O)(R^{13})(OR^{10})$.
- 10 Más preferentemente, Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-S(O)_2OR^{10}$ y $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$.
- 15 Aún más preferentemente, Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$ y $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$.
- Más preferentemente, Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ y $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$.
- 20 Más preferentemente, Z es $-C(O)OH$ o $-S(O)_2OH$.
- 25 En una realización Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OR^{10}$, $-CH_2OH$, $-C(O)NHOR^{11}$, $-C(O)NHCN$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$, $-OS(O)_2OR^{10}$, $-NR^6S(O)_2OR^{10}$, $-NHS(O)_2R^{14}$, $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ y tetrazol. Preferentemente, Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-CH_2OH$, $-C(O)NHOMe$, $-C(O)NHCN$, $-C(O)NHS(O)_2N(Me)_2$, $-C(O)NHS(O)_2Me$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)_2OH$, $-OS(O)_2OH$, $-NHS(O)_2OH$, $-NHS(O)_2CF_3$, $-P(O)(OH)(OH)$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$, $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ y tetrazol.
- 30 R^{10} se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo, y donde dicho fenilo o bencilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, R¹⁰ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo. Más preferentemente, R¹⁰ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆. De la manera más preferente, R¹⁰ es hidrógeno.
- 35 R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo. Más preferentemente, R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆. Aún más preferentemente, R¹¹ es alquilo C₁-C₆. De la manera más preferente, R¹¹ es metilo.
- 40 R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, -N(R⁶)₂ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, -N(R⁶)₂ y fenilo. Más preferentemente, R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y -N(R⁶)₂. Aún más preferentemente, R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, -N(Me)₂ y trifluorometilo. De la manera más preferente, R¹² es metilo.
- 45 R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y fenilo. Preferentemente, R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆. Más preferentemente, R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH y alcoxi C₁-C₆. Aún más preferentemente, R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH, metoxi y etoxi. De la manera más preferente, R¹³ es -OH.
- 50 R¹⁴ es haloalquilo C₁-C₆. Preferentemente, R¹⁴ es trifluorometilo.
- 55 R¹⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, R¹⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y fenilo. Más preferentemente, R¹⁵ es alquilo C₁-C₆. De la manera más preferente, R¹⁵ es metilo.
- 60 R^{15a} es fenilo, donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente R^{15a} es fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente R⁹. Más preferentemente, R^{15a} es fenilo.
- 65 R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆. Preferentemente, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo.
- 65 Como alternativa, R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N, O

y S. Preferentemente, R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo heterociclico de 5 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N y O. Más preferentemente, R¹⁶ y R¹⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un grupo pirrolidilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo o morfolinilo.

5 R¹⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R⁶)₂ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes. Preferentemente, R¹⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R⁶)₂ y fenilo. Más preferentemente, R¹⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. Más preferentemente aún, R¹⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆. De la manera más preferente, R¹⁸ es metilo o trifluorometilo.

r es 0, 1 o 2. Preferentemente, r es 0 o 2.

15 En un conjunto de realizaciones preferidas, en un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) de la invención,

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
R² es hidrógeno o metilo;

20 Q es (CR^{1a}R^{2b})_m;

m es 0.1 o 2;

R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -OH y -NH₂;

25 R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆; cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

cada R⁷ es alquilo C₁-C₆;

A es un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y donde el heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes;

25 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷,

30 alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

n es 0;

Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OR¹⁰, -C(O)NHS(O)R¹², -S(O)₂OR¹⁰ y -P(O)(R¹³)(OR¹⁰);

35 R¹⁰ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo;

R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y -N(R⁶)₂;

R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH y alcoxi C₁-C₆;

R¹⁵ es alquilo C₁-C₆;

40 R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo; y r es 0 o 2.

Más preferentemente,

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

45 Q es (CR^{1a}R^{2b})_m;

m es 1 o 2;

R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

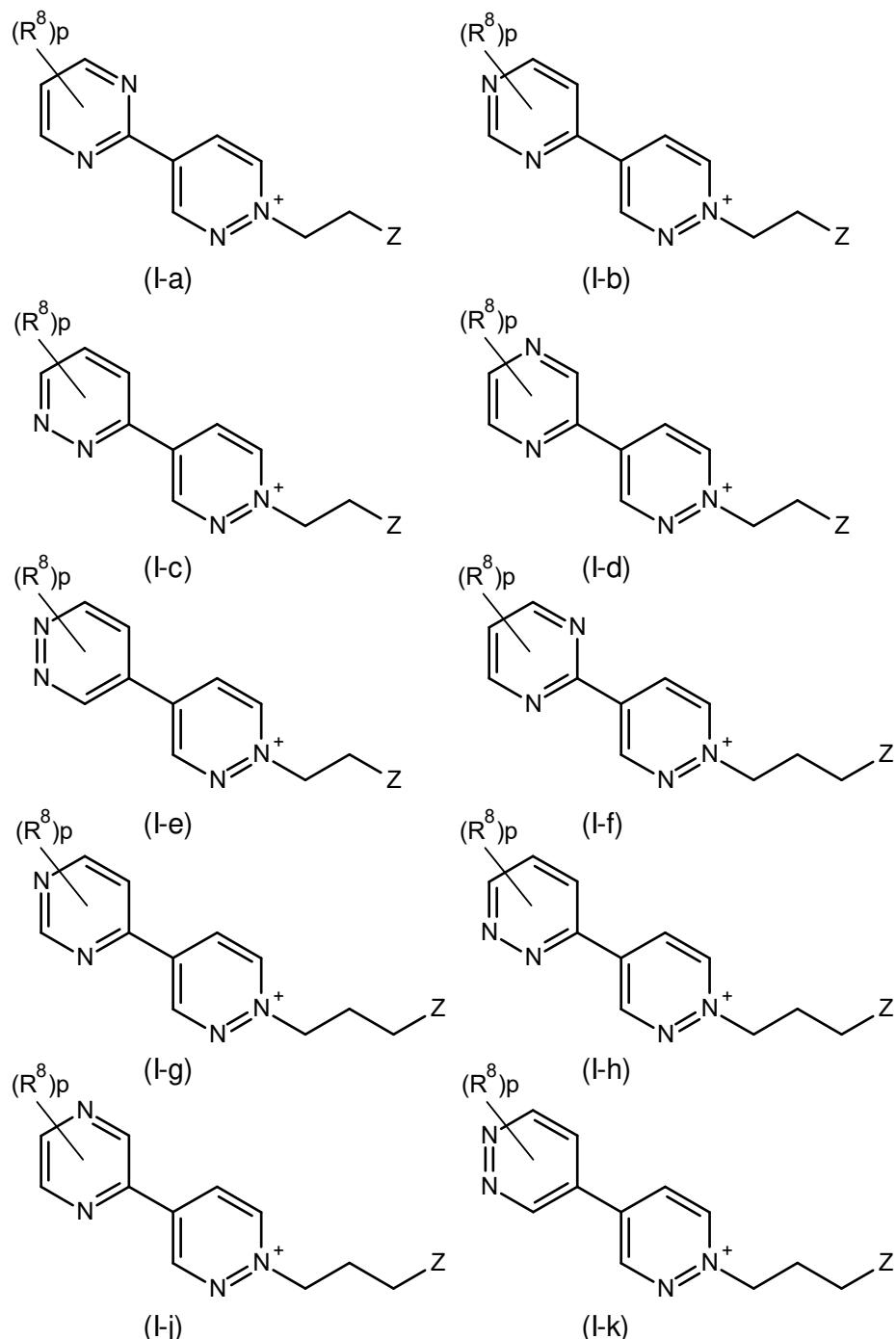
A se selecciona a partir del grupo constituido por las fórmulas A-I a A-V y p es 0, 1 o 2;

50 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, metilo y trifluorometilo;

n es 0; y

Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) y -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

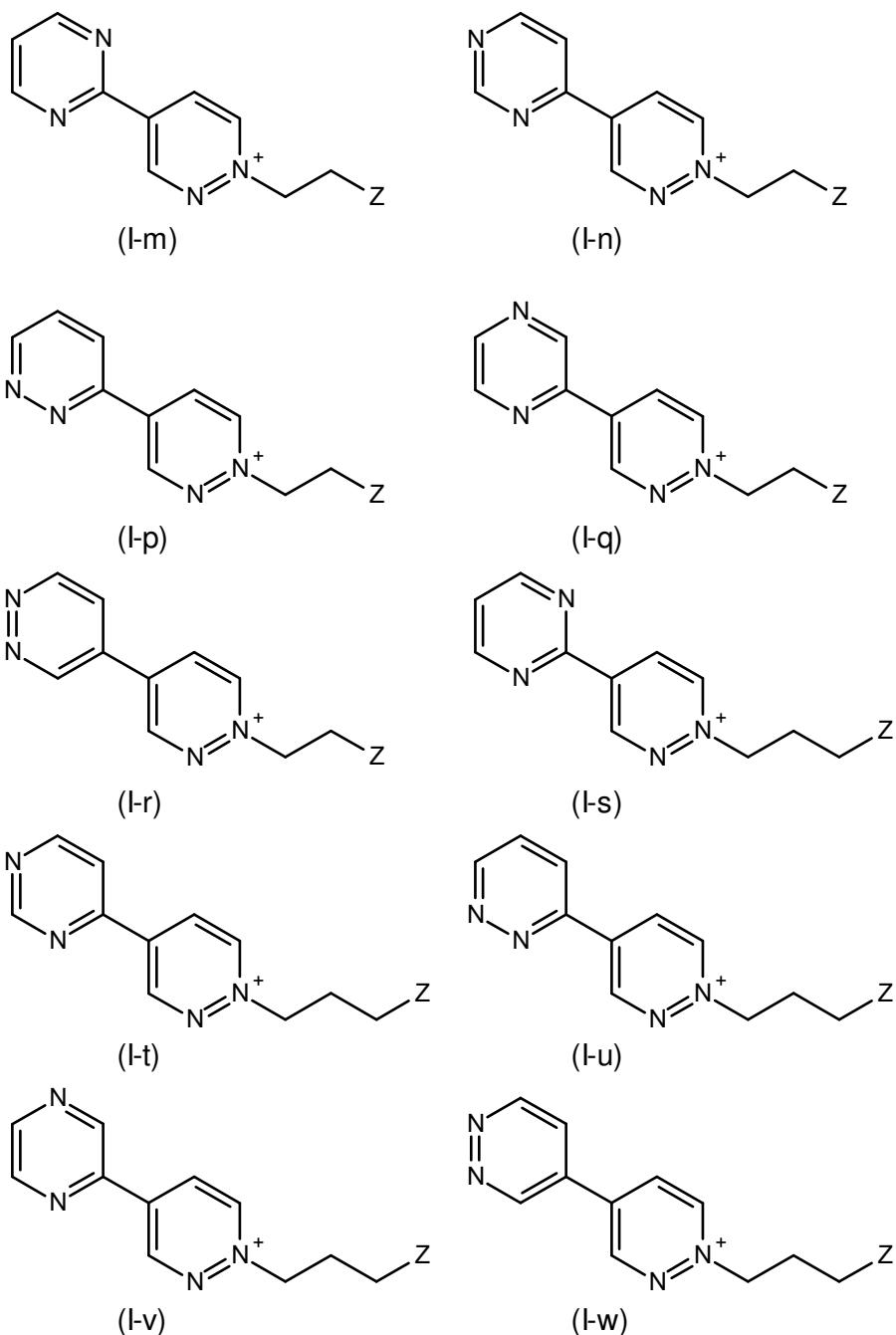
En un conjunto adicional de realizaciones preferidas, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona a partir de un compuesto de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j) o (I-k),



donde en un compuesto de Fórmula (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-j) o (I-k),

5 p es 0, 1 o 2;
 cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, metilo y trifluorometilo; y
 10 Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) y -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

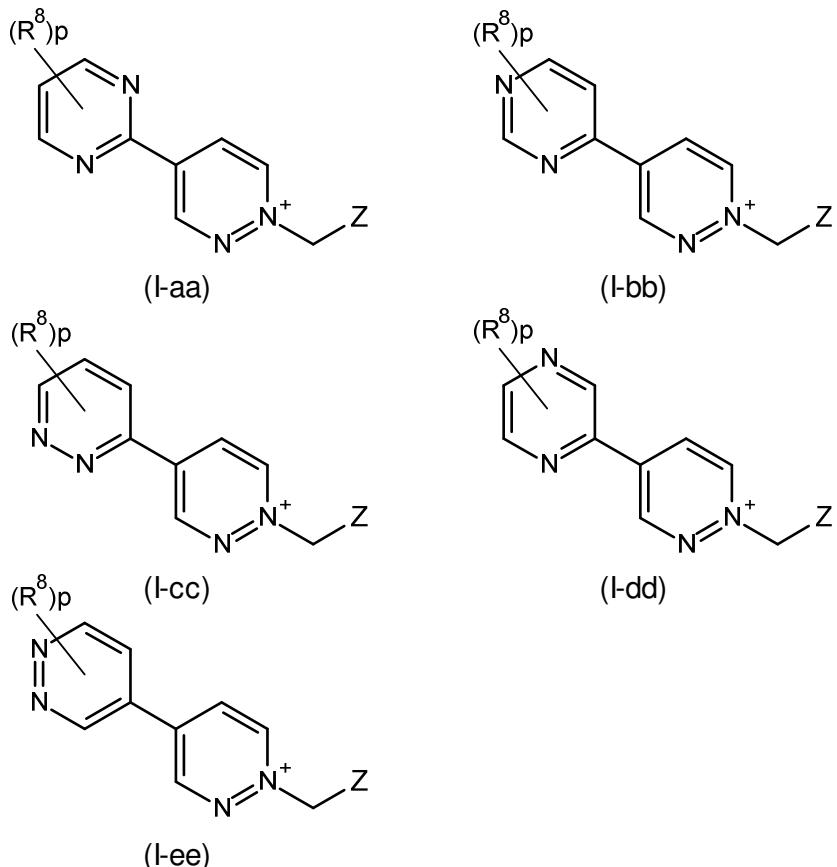
En un conjunto más preferido adicional de realizaciones, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona entre un compuesto de Fórmula (I-m), (I-n), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s), (I-t), (I-u), (I-v) o (I-w),



donde en un compuesto de Fórmula (I-m), (I-n), (I-p), (I-q), (I-r), (I-s), (I-t), (I-u), (I-v) o (I-w),

5 Z es -C(O)OH o -S(O)₂OH.

En otro conjunto preferido de realizaciones, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona entre un compuesto de Fórmula (I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd) o (I-ee),

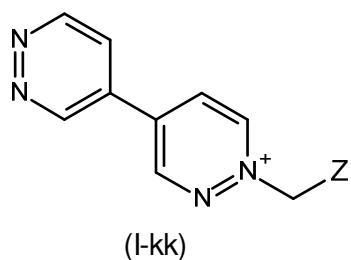
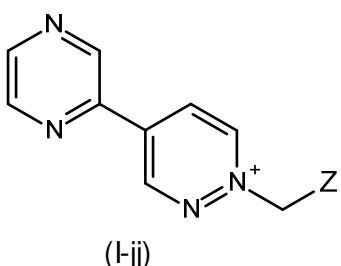
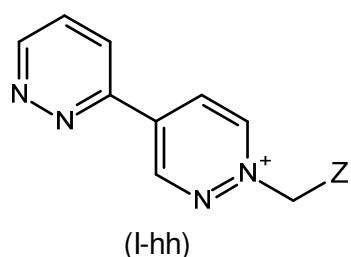
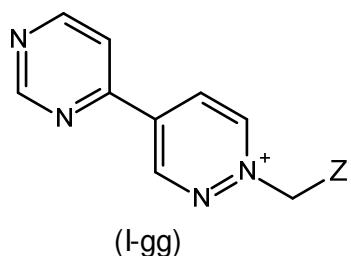
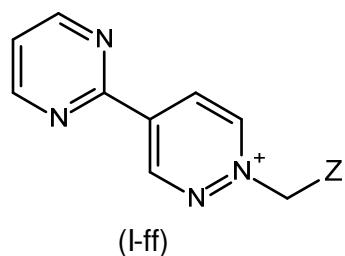


donde en un compuesto de Fórmula (I-aa), (I-bb), (I-cc), (I-dd), o (I-ee),

5 p es 0, 1 o 2;
cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, -NH₂, -N(Me)₂, -OH, -OMe, -S(O)₂Me, -C(O)OMe, -C(O)OH, -C(O)Me, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, metilo y trifluorometilo; y
10 Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OC₆H₅, -C(O)NHS(O)₂CH₃, -S(O)₂OH, -P(O)(OH)(OCH₂CH₃) y -P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃).

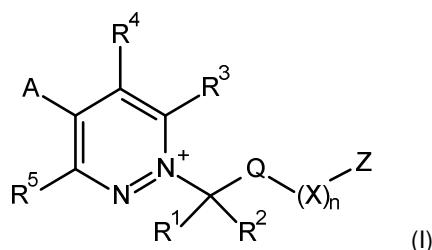
En otro conjunto de realizaciones, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona entre un compuesto A1 a A251 enumerado en la Tabla A.

15 En otro conjunto más preferido de realizaciones, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona entre un compuesto de Fórmula (I-ff), (I-gg), (I-hh), (I-ii) o (I-kk),



donde en un compuesto de Fórmula (I-ff), (I-gg), (I-hh), (I-jj) or (I-kk), Z es -C(O)OH o -S(O)₂OH.

- 5 También se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I):



- 10 Donde Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son tal como se definen en la presente; que comprende

(i) ya sea

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (H)

15

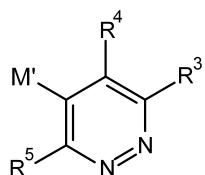


fórmula (H)

donde

20

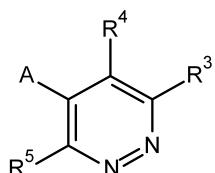
A es tal como se define en la presente y Hal es un halógeno o pseudohalógeno, con un compuesto de fórmula (J)



fórmula (J)

donde

R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen en la presente y M' es un organoestannano o un organoborano (por ejemplo, ácido organoborónico, éster organoborónico u organotrifluoroborato), en presencia de un catalizador de paladio, para obtener un compuesto de fórmula (X)



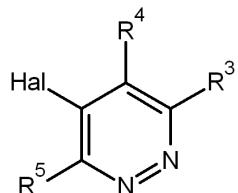
fórmula (X)

,

10

0

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (K)



fórmula (K)

15

donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen en la presente y Hal es un halógeno o pseudohalógeno, con un compuesto de fórmula (L)



fórmula (L)

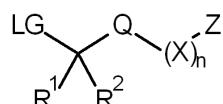
20

donde

A es tal como se define en la presente y M' es un organoestannano o un organoborano (por ejemplo, ácido organoborónico, éster organoborónico u organotrifluoroborato), en presencia de un catalizador de paladio, para obtener un compuesto de fórmula (X);

25 (ii)

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un agente alquilante de fórmula (W)



fórmula (W)

donde R¹, R², Q, X, Z y n son tal como se definen en la presente, y LG es un grupo saliente adecuado, en un disolvente inerte o mezcla de disolventes inertes, a una temperatura de -78 °C a 150 °C, para obtener un compuesto de fórmula (I);

- 5 (iii) opcionalmente,
hidrolizar parcial o totalmente un compuesto de fórmula (I) en presencia de un ácido adecuado.

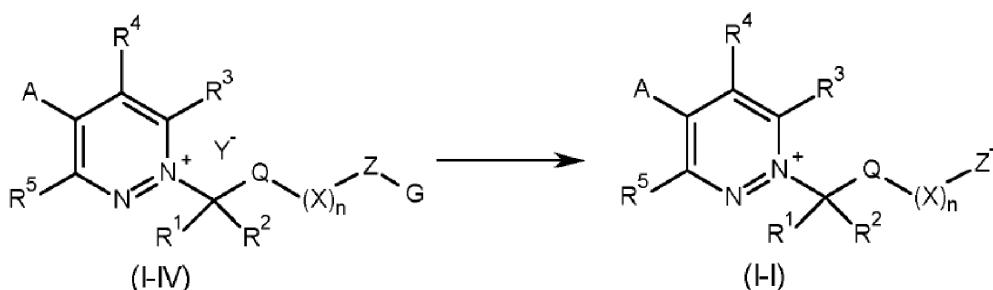
De acuerdo con la invención, también se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (J) tal como se define en la presente, en un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente. Preferentemente, en un compuesto de fórmula (J) M' es un organoestannano, ácido organoborónico, éster organoborónico u organotrifluoroborato. Más preferentemente, en un compuesto de fórmula (J) M' es un organoestannano. De la manera más preferente, en un compuesto de fórmula (J) M' es tributilestannano.

15 En otra realización de la invención también se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (X) tal como se define en la presente, en un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente. Preferentemente, el compuesto de fórmula (X) se selecciona a partir del grupo constituido por 2-piridazin-4-ilpirimidina, 4-piridazin-4-ilpirimidina, 3-piridazin-4-ilpiridazina, 2-piridazin-4-ilpirazina y 4-piridazin-4-ilpiridazina.

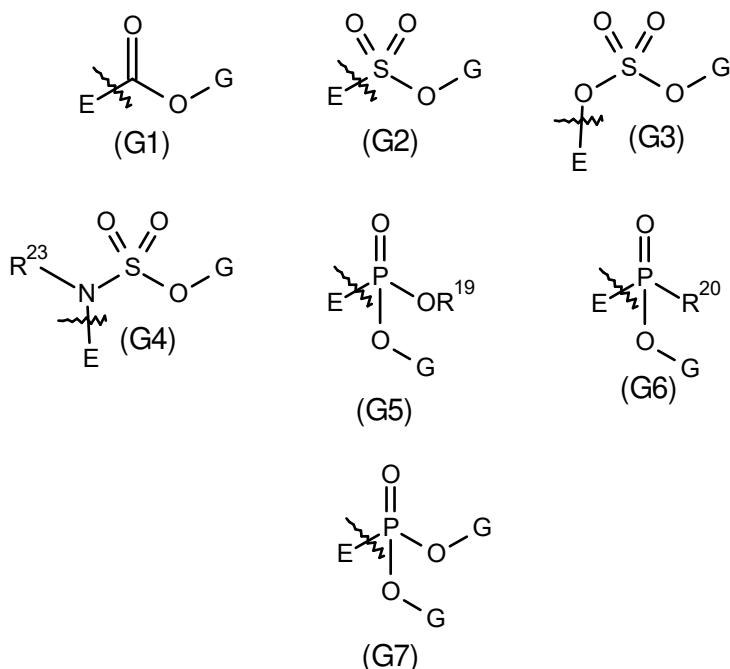
De acuerdo con la invención también se proporcionan intermedios de fórmula (X) novedosos, donde un compuesto de fórmula (X) se selecciona partir del grupo constituido por 2-piridazin-4-ilpirimidina, 4-piridazin-4-ilpirimidina, 3-piridazin-4-ilpiridazina y 2-piridazin-4-ilpirazina.

Se debe entender que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir/estar producidos en "forma procida", donde comprenden un grupo "G". Los compuestos de este tipo se denominan en la presente compuestos de Fórmula (I-IV).

25 G es un grupo que puede ser eliminado en una planta mediante cualquier mecanismo apropiado incluidos, sin carácter limitante, el metabolismo y la degradación química para obtener un compuesto de Fórmula (I-I), (I-II) o (I-III) donde Z contiene un protón ácido, por ejemplo, remítase al siguiente esquema:



30 Aunque los grupos G de este tipo se pueden considerar "procidas", y por lo tanto generan compuestos herbicidas activos una vez se eliminan, los compuestos que comprenden grupos de este tipo también pueden mostrar actividad herbicida por sí mismos. En tales casos, en un compuesto de Fórmula (I-IV), Z-G puede incluir, sin carácter limitante,
35 cualquiera de los siguientes (G1) a (G7) y E indica el punto de unión a la parte restante de un compuesto de Fórmula (I):

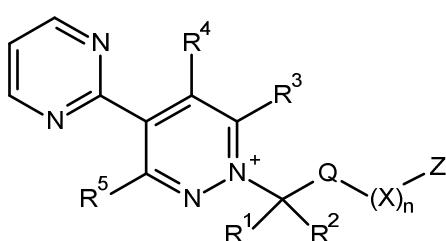


En las realizaciones donde Z-G es de (G1) a (G7), G, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son como se definen a continuación:

- 5 G es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -C(R²¹R²²)OC(O)R¹⁹, fenilo o fenil-(alquil C₁-C₄)-, donde dicho resto fenilo está sustituido opcionalmente con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.
 R¹⁹ es alquilo C₁-C₆ o fenilo,
 R²⁰ es hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o fenilo,
- 10 R²¹ es hidrógeno o metilo,
 R²² es hidrógeno o metilo,
 R²³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
- 15 Los compuestos de las siguientes Tablas 1 a 27 ilustran los compuestos de la invención. El experto entenderá que los compuestos de fórmula (I) pueden existir como una sal agronómicamente aceptable, un zwitterión o una sal agronómicamente aceptable de un zwitterión tal como se ha descrito anteriormente en la presente.

Tabla 1:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-1):



(T-1)

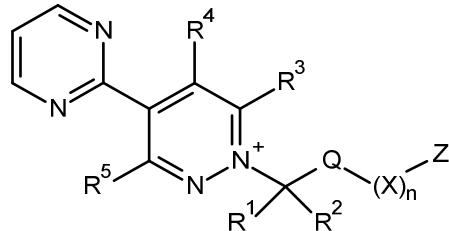
Donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se definen en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.001	H	H	H	-C(O)OH	0	-
1.002	H	H	H	-C(O)OMe	0	-
1.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	0	-
1.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	0	-
1.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	0	-
1.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	0	-

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	0	-
1.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	0	-
1.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	0	-
1.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	0	-
1.015	H	H	H	-S(O)OH	0	-
1.016	H	H	H	-OS(O)OH	0	-
1.017	H	H	H	-NHS(O)OH	0	-
1.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	0	-
1.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	0	-
1.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	0	-
1.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	0	-
1.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	0	-
1.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	0	-
1.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	0	-
1.032	H	H	H	-tetrazol	0	-
1.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(NH ₂)
1.033	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(NH ₂)
1.035	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH(OH)CH ₂
1.036	H	H	H	-C(O)OH	2	CH(OH)CH ₂
1.037	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(OH)
1.038	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(OH)
1.039	H	H	H	-C(O)NHCN	0	-
1.040	H	H	H	-OC(O)NHCN	0	-
1.041	H	H	H	-NHC(O)NHCN	0	-
1.042	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	0	-
1.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	0	-
1.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	0	-
1.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	0	-
1.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	0	-
1.047	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.048	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.049	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.050	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.051	H	H	H	-P(O)H(OH)	0	-
1.052	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	0	-
1.053	H	H	H	-ONHC(O)Me	0	-

Tabla 2:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-2):



(T-2)

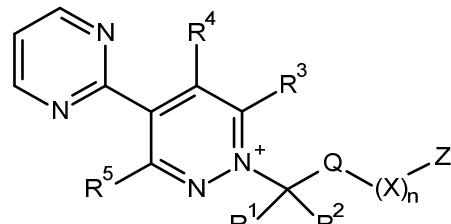
Donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se definen en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.001	H	H	H	-C(O)OH	1	CH ₂
2.002	H	H	H	-C(O)OMe	1	CH ₂
2.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	1	CH ₂
2.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.015	H	H	H	-S(O)OH	1	CH ₂
2.016	H	H	H	-OS(O)OH	1	CH ₂
2.017	H	H	H	-NHS(O)OH	1	CH ₂
2.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	1	CH ₂
2.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	1	CH ₂
2.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.032	H	H	H	-tetrazol	1	CH ₂
2.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.034	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.035	H	H	H	-C(O)NHCN	1	CH ₂
2.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	1	CH ₂
2.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	1	CH ₂
2.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	1	CH ₂
2.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	1	CH ₂
2.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	1	CH ₂
2.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	1	CH ₂

Tabla 3:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-3):



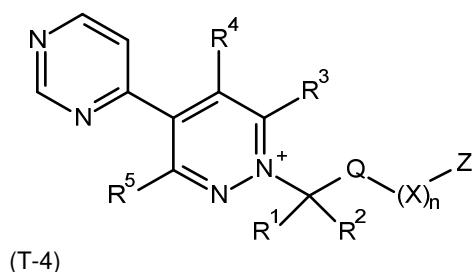
donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se definen en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
3.001	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.002	H	H	H	-C(O)OMe	2	CH ₂ CH ₂
3.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.015	H	H	H	-S(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.016	H	H	H	-OS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.017	H	H	H	-NHS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	2	CH ₂ CH ₂
3.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.032	H	H	H	-tetrazol	2	CH ₂ CH ₂
3.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.034	H	H	H	-C(O)OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.035	H	H	H	-C(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
3.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂

Tabla 4:

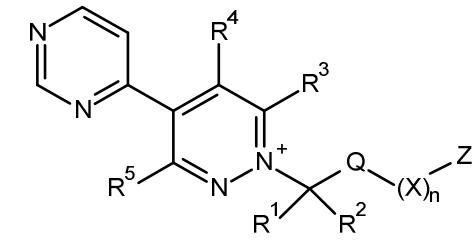
Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-4):



donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 5:

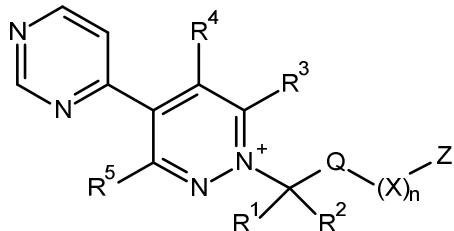
Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-5):



donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 6:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-6):

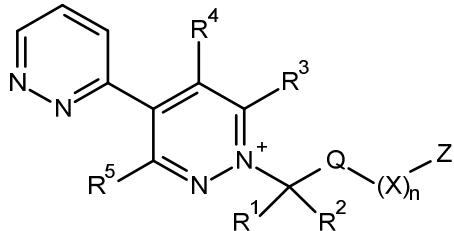


(T-6)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 7:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-7):

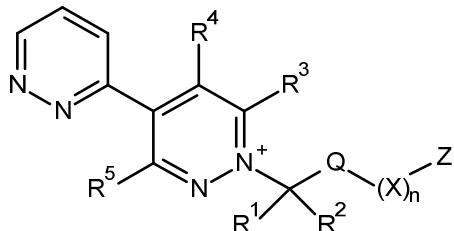


(T-7)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 8:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-8):

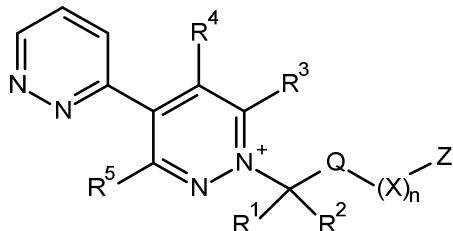


(T-8)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 9:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-9):

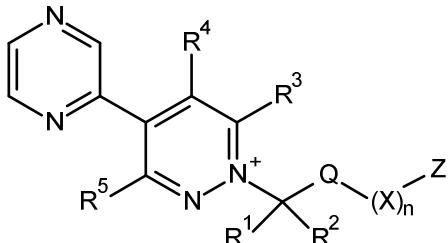


(T-9)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 10:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-10):

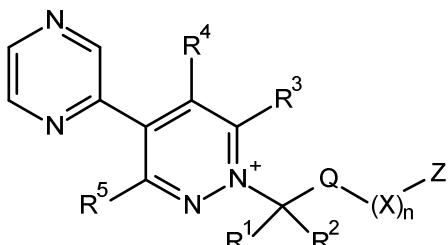


(T-10)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 11:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-11):

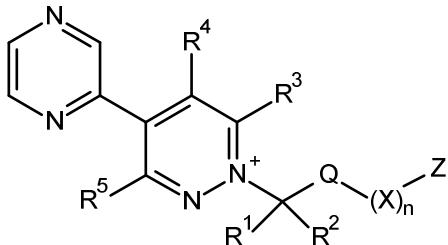


(T-11)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 12:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-12):

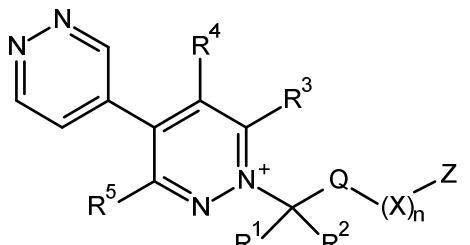


(T-12)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 13:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-13):

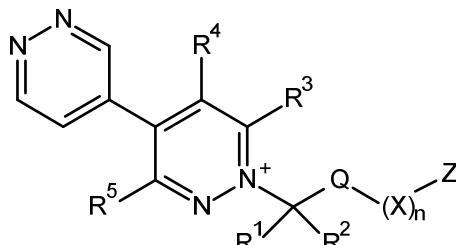


(T-13)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 14:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-14):

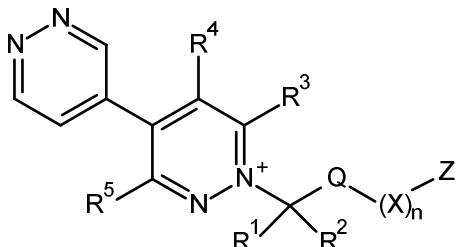


(T-14)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 15:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-15):

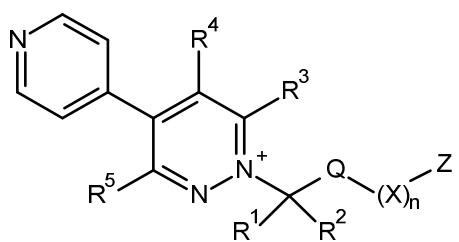


(T-15)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 16:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-16):

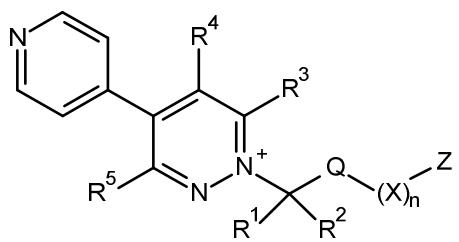


(T-16)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 17:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-17):

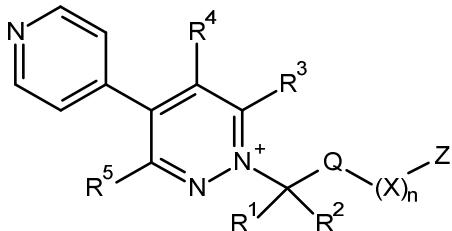


(T-17)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 18:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-18):

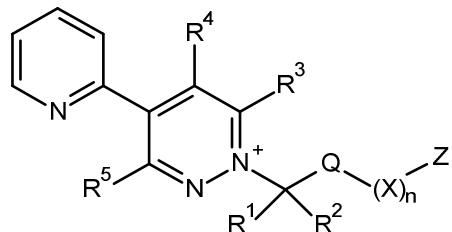


(T-18)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 19:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-19):

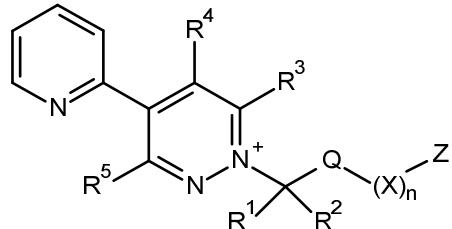


(T-19)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 20:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-20):

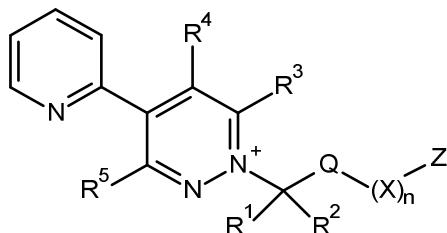


(T-20)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 21:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-21):

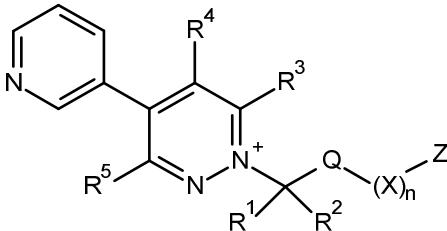


(T-21)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 22:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-22):

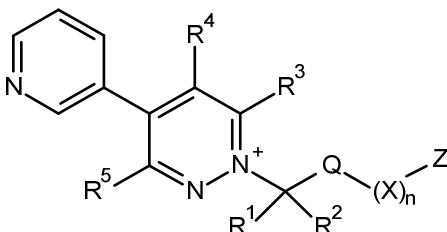


(T-22)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 23:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-23):

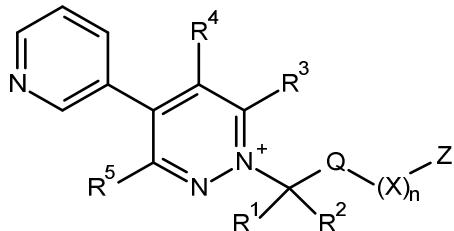


(T-23)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 24:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-24):

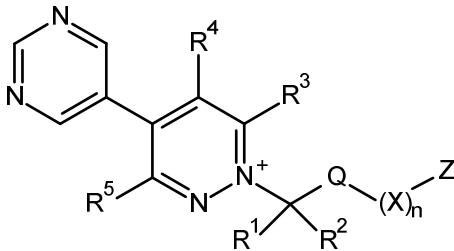


(T-24)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 25:

Esta tabla describe 53 compuestos específicos de fórmula (T-25):

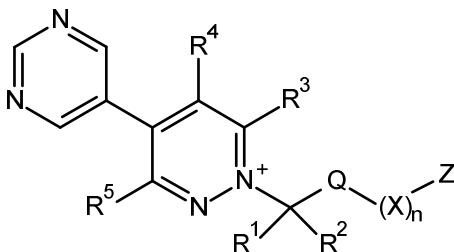


(T-25)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 1, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 26:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-26):

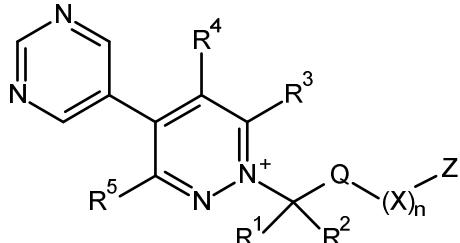


(T-26)

donde m, Q, R³, R⁴, R⁵ y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 2, R¹ y R² son hidrógeno y n es 0.

Tabla 27:

Esta tabla describe 49 compuestos específicos de fórmula (T-27)



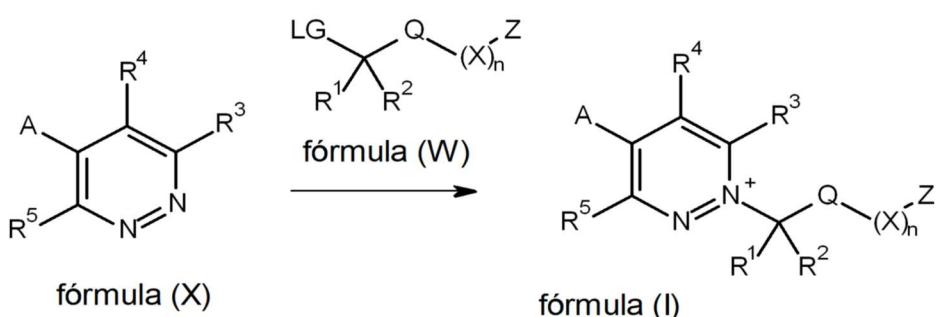
(T-27)

donde m , Q , R^3 , R^4 , R^5 y Z son como se han definido anteriormente en la Tabla 3, R^1 y R^2 son hidrógeno y n es 0.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas en los que los sustituyentes n, m, r, A, Q, X, Z, R¹, R², R^{1a}, R^{2b}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R^{15a}, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son como se han definido anteriormente en la presente a menos que se afirme explícitamente lo contrario. Por lo tanto, los compuestos de las Tablas 1 a 27 anteriores se pueden obtener de una manera análoga.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la alquilación de compuestos de fórmula (X), donde R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con un agente alquilante adecuado de fórmula (W), donde R¹, R², Q, X, n y Z son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) y LG es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, haluro o pseudohaluro tal como triflato, mesilato o tosilato, en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, tal como se describe en el esquema de reacción 1. Las condiciones a modo de ejemplo incluyen agitación de un compuesto de fórmula (X) con un agente alquilante de fórmula (W) en un disolvente, o mezcla de disolventes, tal como acetona, diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, agua, ácido acético o ácido trifluoroacético a temperatura entre -78 °C y 150 °C. Un agente alquilante de fórmula (W) puede incluir, sin carácter limitante, ácido bromoacético, bromoacetato de metilo, ácido 3-bromopropiónico, 3-bromopropionato de metilo, 2-bromo-N-metoxiacetamida, 2-bromoetanosulfonato de sodio, 2-(trifluorometilsulfoniloxi)etanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo, 2-bromo-N-metanosulfonilacetamida, 3-bromo-N-metanosulfonilpropanamida, trifluorometanosulfonato de dimetoxifosforilmetilo, 3-bromopropilfosfonato de dimetilo, ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropanoico y 2-bromoetilfosfonato de dietilo. Tales agentes alquilantes y compuestos relacionados están descritos en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (I) que se pueden describir como ésteres de ácidos N-alquílicos, que incluyen, sin carácter limitante, ésteres de ácidos carboxílicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos y ácidos sulfínicos, se pueden hidrolizar posteriormente parcial o totalmente mediante el tratamiento con un reactivo adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso o bromuro de trimetilsililo, en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada entre 0 °C y 100 °C.

Esquema de reacción 1

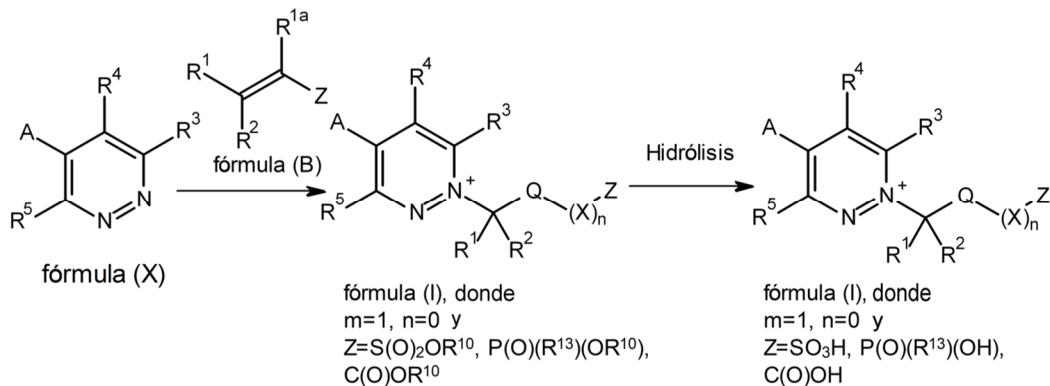


Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (X), donde R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con un alqueno electrófilo activado de manera adecuada de fórmula (B), donde Z es -S(O)₂OR¹⁰, -P(O)(R¹³)(OR¹⁰) o -C(O)OR¹⁰ y R¹, R², R^{1a}, R¹⁰ y R¹³ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Los compuestos de fórmula (B) se describen en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos. Los reactivos a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido 3,3-dimetilacrílico, acrilato de metilo, ácido etanosulfónico, etilensulfonato de isopropilo, etenosulfonato de 2,2-dimetilpropilo y vinilfosfato de dimetilo. Los compuestos directos de estas reacciones, que se pueden describir como

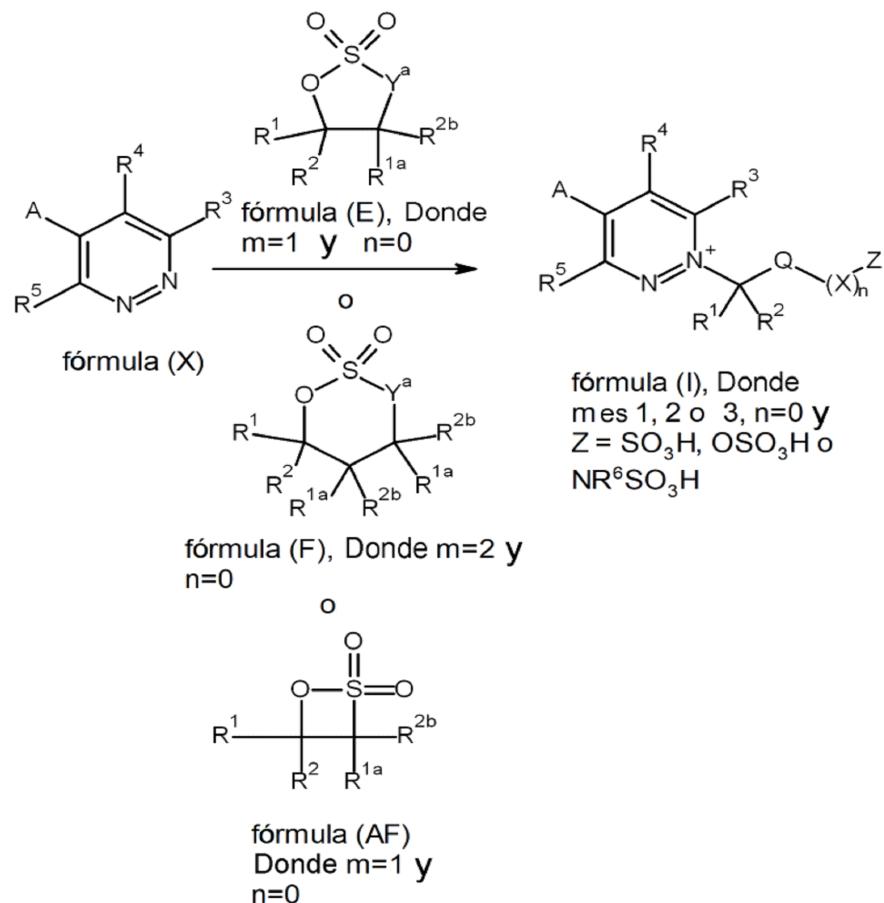
ésteres de ácidos *N*-alquílicos, que incluyen, sin carácter limitante, ésteres de ácidos carboxílicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos y ácidos sulfínicos, se pueden hidrolizar posteriormente parcial o totalmente mediante el tratamiento con un reactivo adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, tal como se describe en el esquema de reacción 2.

5

Esquema de reacción 2

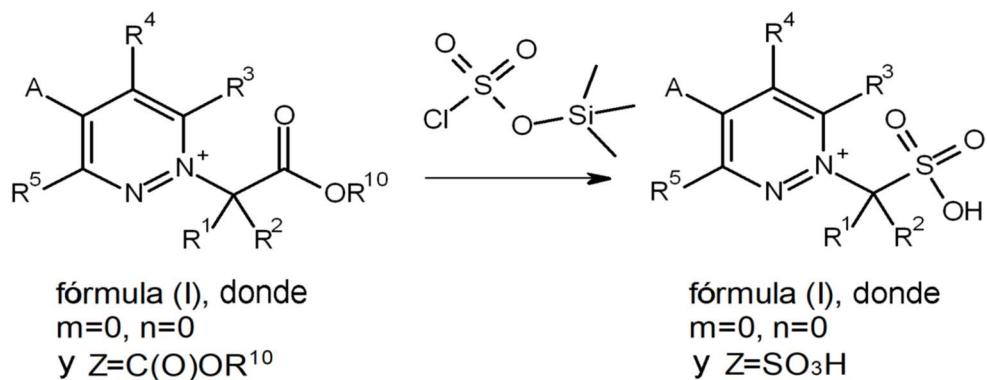


- 10 En una reacción relacionada los compuestos de fórmula (I), donde Q es C(R^{1a}R^{2b}), m es 1, 2 o 3, n=0 y Z es -S(O)₂OH, -OS(O)₂OH o -NR⁶S(O)₂OH, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (X), donde R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con un agente alquilante cíclico de fórmula (E), (F) o (AF), donde Y^a es C(R^{1a}R^{2b}), O o NR⁶ y R¹, R², R^{1a} y R^{2b} son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, tal como se describe en el esquema de reacción 3.
- 15 Los disolventes adecuados y temperaturas adecuadas son como se han descrito anteriormente. Un agente alquilante de fórmula (E) o (F) puede incluir, sin carácter limitante, 1,3-propanosultona, 1,4-butanosultona, etilensulfato, 1,3-propilensulfato y 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidina. Tales agentes alquilantes y compuestos relacionados están descritos en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía.

Esquema de reacción 3

- 5 Un compuesto de fórmula (I), donde m es 0, n es 0 y Z es $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (I), donde m es 0, n es 0 y Z es $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, mediante tratamiento con trimetilsililclorosulfonato en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, tal como se describe en el esquema de reacción 4. Las condiciones preferidas incluyen calentar el precursor de tipo carboxilato en trimetilsililclorosulfonato puro a una temperatura entre 25 °C y 150 °C.

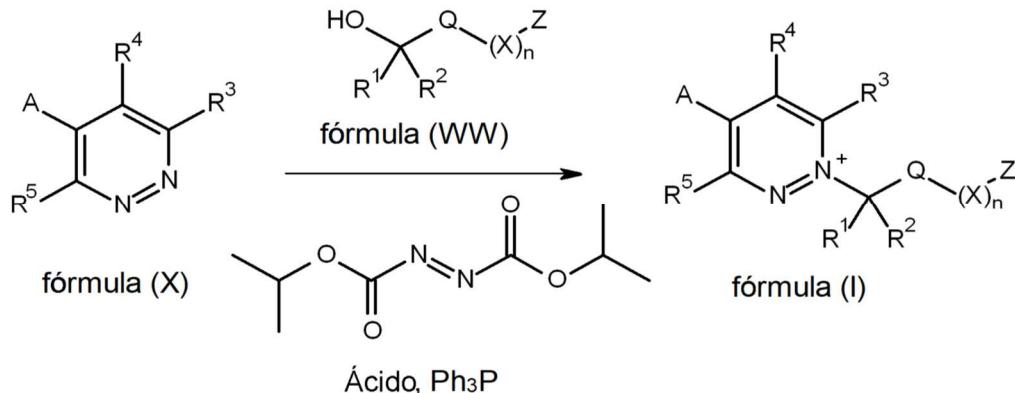
10

Esquema de reacción 4

- 15 Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (X), donde R^3 , R^4 , R^5 y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con un alcohol adecuado de fórmula (WW), donde R^1 , R^2 , Q, X, n y Z son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), en condiciones de tipo Mitsunobu tales como las descritas por Petit *et al.*, *Tet. Lett.* 2008, 49 (22), 3663. Las fosfinas adecuadas incluyen trifenilfosfina, los azodicarboxilatos adecuados incluyen azodicarboxilato de diisopropilo y los ácidos adecuados

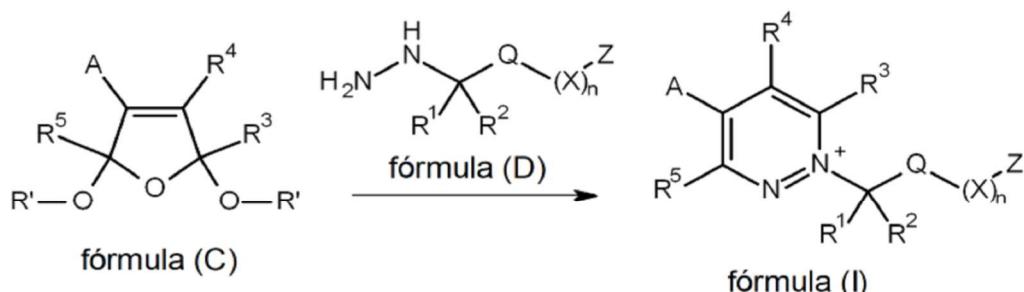
incluyen ácido fluorobórico, ácido tríflico y bis(trifluorometilsulfonil)amina, tal como se describe en el esquema de reacción 5. Tales alcoholes están descritos en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía.

5 Esquema de reacción 5



- 10 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (C), donde Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con una hidrazina de fórmula (D) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, en presencia de un ácido adecuado a una temperatura adecuada, entre -78 °C y 150 °C, tal como se describe en el esquema de reacción 6. Los disolventes adecuados, o mezclas de estos, incluyen, sin carácter limitante, alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol, agua, ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético y ácido trifluoroacético. Los compuestos de tipo hidrazina de fórmula (D), por ejemplo, 2-hidrazinoetanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo, están descritos en la bibliografía o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en la bibliografía.
- 15

Esquema de reacción 6



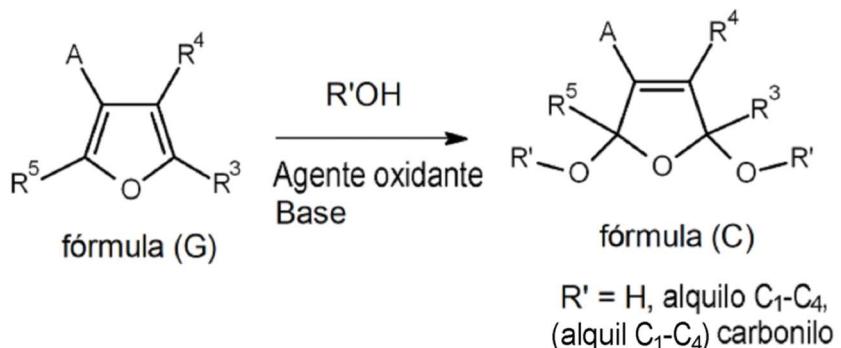
R' = H, alquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)carbonilo

- 20 Los compuestos de fórmula (C) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (G), donde R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), con un agente oxidante en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, entre -78 °C y 150 °C, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como se describe en el esquema de reacción 7. Los agentes oxidantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, bromo y los disolventes adecuados incluyen, sin carácter limitante, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol. Las bases adecuadas incluyen, sin carácter limitante, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio y acetato de potasio. Se describen reacciones similares en la bibliografía (por ejemplo, Hufford, D. L.; Tarbell, D. S.; Koszalka, T. R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 3014). Los furanos de fórmula (G) se describen en la bibliografía o se pueden preparar utilizando métodos de la bibliografía. Los métodos a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, acoplamientos cruzados con metales de transición tales como Stille (por ejemplo, Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Organic Reactions*, Vol. 50. 1997, y Gazzard, L. *et al. J. Med. Chem.*, 2015, 5053), Suzuki-Miyaura (por ejemplo, Ando, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T. *J. Org. Chem.* 2017, 1266-1272, y Ernst, J. B.; Rakers, L.; Glorius, F. *Synthesis*, 2017, 260), Negishi (por ejemplo, Yang, Y.; Oldenhius, N. J.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 615, y Braendvang, M.; Gundersen, L. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 6360), y Kumada (por ejemplo Heravi, M. M.; Hajibabai, P. *Monatsh. Chem.*, 2012, 1575). Los otros componentes del acoplamiento se pueden seleccionar haciendo referencia a la reacción de acoplamiento cruzado y el producto diana específicos. Los
- 25
- 30
- 35

catalizadores de metales de transición, ligandos, bases, disolventes y temperaturas se pueden seleccionar haciendo referencia al acoplamiento cruzado deseado y están descritos en la bibliografía. Las reacciones de acoplamiento cruzado que utilizan pseudohalógenos incluidos, sin carácter limitante, triflatos, mesilatos, tosilatos y anisoles, también se pueden conseguir en condiciones relacionadas.

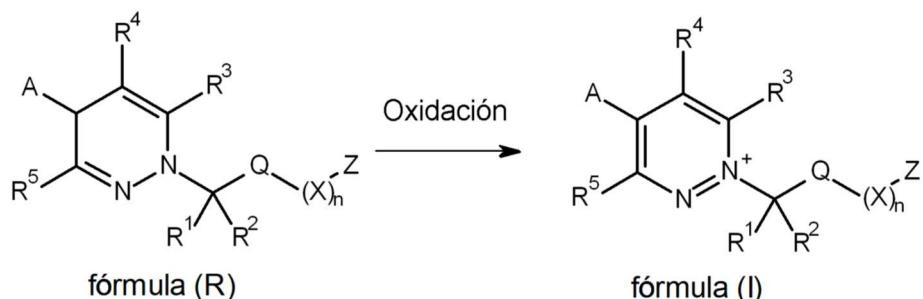
5

Esquema de reacción 7

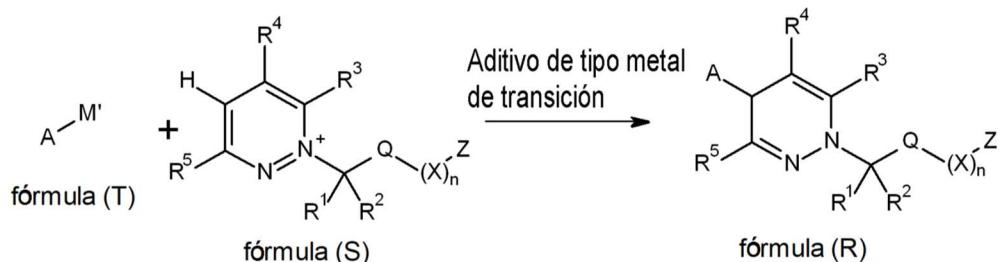


- 10 En otra estrategia un compuesto de fórmula (I), donde Q, Z, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (R) y un oxidante, en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, tal como se indica en el esquema de reacción 8. Los oxidantes a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, tetracloro-p-benzoquinona, permanganato de potasio, dióxido de manganeso, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y bromo. En la bibliografía se describen reacciones relacionadas.
- 15

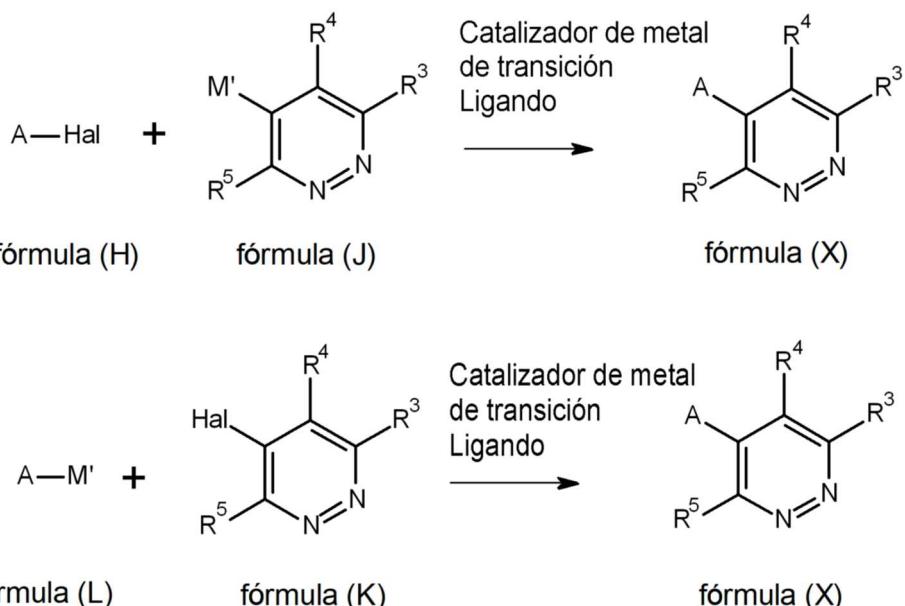
Esquema de reacción 8



- 20 Un compuesto de fórmula (R), donde Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (S) donde Q, Z, X, n, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I), donde y un organometálico de fórmula (T), donde M" incluye, sin carácter limitante, reactivos de organomagnesio, organolitio, organocobre y organozinc, en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, opcionalmente en presencia de un aditivo de tipo metal de transición adicional, tal como se indica en el esquema de reacción 9. Las condiciones a modo de ejemplo incluyen tratar un compuesto de fórmula (S) con un Grignard de fórmula (T), en presencia de un 0.05-100% mol de yoduro de cobre, en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura entre -78 °C y 100 °C. Los organometálicos de fórmula (T) se describen en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (S) se pueden preparar mediante reacciones análogas a las de la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (XX).
- 25
- 30

Esquema de reacción 9

- 5 Las biarilpiridazinas de fórmula (X) se describen en la bibliografía o se pueden preparar utilizando métodos de la bibliografía. Los métodos a modo de ejemplo incluyen, sin carácter limitante, los acoplamientos cruzados con metales de transición de compuestos de fórmula (H) y fórmula (J), o como alternativa los compuestos de fórmula (K) y fórmula (L), donde los compuestos de fórmula (J) y fórmula (L), donde M' es un organoestannano, ácido o éster organobórico, organotrifluoroborato, organomagnesio, organocobre u organozinc, tal como se indica en el esquema de reacción 10.
- 10 Hal se define como un halógeno o pseudohalógeno, por ejemplo, triflato, mesilato y tosilato. Tales acoplamientos cruzados incluyen Stille (por ejemplo, Sauer, J.; Heldmann, D. K. *Tetrahedron*, 1998, 4297), Suzuki-Miyaura (por ejemplo, Luebers, T.; Flohr, A.; Jolidon, S.; David-Pierson, P.; Jacobsen, H.; Ozmen, L.; Baumann, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 6554), Negishi (por ejemplo, Imahori, T.; Suzawa, K.; Kondo, Y. *Heterocycles*, 2008, 1057), y Kumada (por ejemplo, Heravi, M. M.; Hajibabai, P. *Monatsh. Chem.*, 2012, 1575). Los otros componentes del acoplamiento se pueden seleccionar haciendo referencia a la reacción de acoplamiento cruzado y el producto diana específicos. Los catalizadores de metales de transición, ligandos, bases, disolventes y temperaturas se pueden seleccionar haciendo referencia al acoplamiento cruzado deseado y están descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (H), fórmula (K) y fórmula (L) se describen en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía.
- 15
- 20

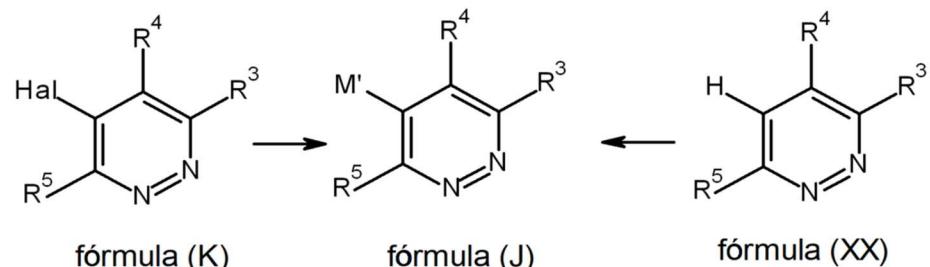
Esquema de reacción 10

- 25 Un compuesto de fórmula (J), donde M' es un organoestannano, ácido o éster organobórico, organotrifluoroborato, organomagnesio, organocobre u organozinc, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XX), donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I), mediante metalación, tal como se indica en el esquema de reacción 11. Se describen reacciones similares en la bibliografía (por ejemplo, Ramphal *et al.*, WO2015/153683, Unsinn *et al.*, *Organic Letters*, 15(5), 1128-1131; 2013, Sadler *et al.*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(37), 7318-7327; 2014). Como alternativa, un organometálico de fórmula (J) se puede preparar a partir de compuestos de fórmula (K), donde R^3 , R^4 , R^5 son como se definen para los compuestos de fórmula (I), y Hal se define como un halógeno o pseudohalógeno, por ejemplo, triflato, mesilato y tosilato, tal como se describe en el esquema 11. Las condiciones a modo de ejemplo para preparar un compuesto de fórmula (J) donde M' es un organoestannano, incluyen el tratamiento de un compuesto de fórmula (K) con un tributilestaño litio en un disolvente
- 30

apropiado a una temperatura apropiada (por ejemplo, remítase al documento WO 2010/038465). Las condiciones a modo de ejemplo para preparar compuesto de fórmula (J) donde M' es un ácido o éster organobórico de fórmula (J) incluyen el tratamiento de un compuesto de fórmula (K) con bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador de un metal de transición apropiado, ligando apropiado, base apropiada, en un disolvente apropiado a una temperatura apropiada (por ejemplo, el documento KR 2015135626). Los compuestos de fórmula (K) y fórmula (XX) se describen en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos.

5

Esquema de reacción 11

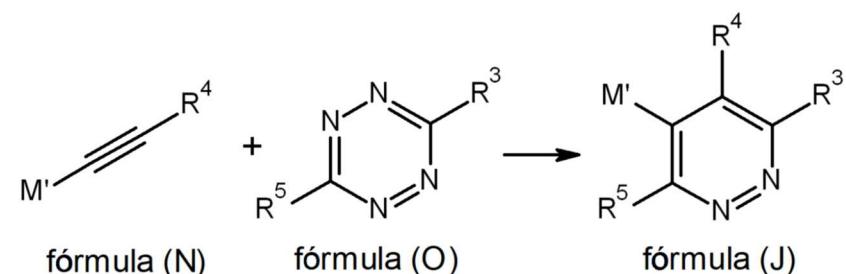


10

En otra estrategia, un organometálico de fórmula (J), en el cual M' es un organoestannano, o ácido o éster organobórico, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (N) y un compuesto de fórmula (O), donde R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), tal como se indica en el esquema de reacción 12. En la bibliografía se describen ejemplos de una reacción de este tipo, por ejemplo, Helm *et al.*, *Org. and Biomed. Chem.*, 2006, 4 (23), 4278, Sauer *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 12, 2885, y Helm, M. D.; Moore, J. E.; Plant, A.; Harrity, J. P. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 3889. Los compuestos de la fórmula (N) y fórmula (O) se describen en la bibliografía.

15

Esquema de reacción 12

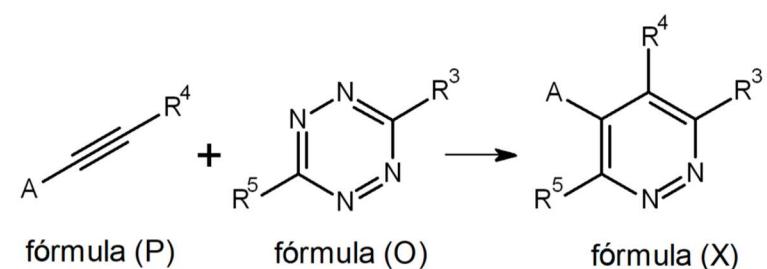


25

Los compuestos de fórmula (X), donde R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido previamente, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (P) y fórmula (O), en un disolvente adecuado, a una temperatura adecuada, tal como se indica en el esquema de reacción 13. En la bibliografía se describen ejemplos de una reacción de este tipo, por ejemplo, Sauer *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 12, 2885. Los compuestos de fórmula (P) se describen en la bibliografía o se pueden preparar mediante métodos descritos.

30

Esquema de reacción 13



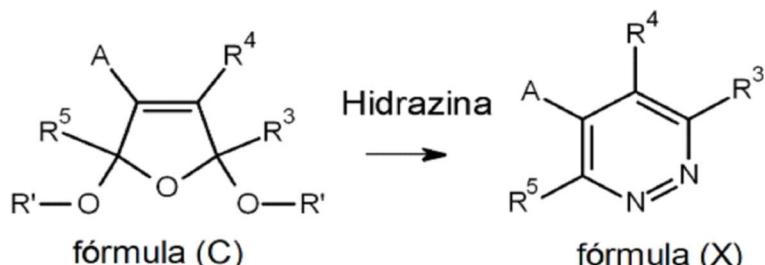
35

En una estrategia adicional, un compuesto de fórmula (X), donde R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido para los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (C) e hidrazina, en un disolvente adecuado, a una temperatura adecuada, tal como se indica en el esquema de reacción 14. Opcionalmente, esta

reacción también se puede realizar en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico acuoso o ácido clorhídrico acuoso. En la bibliografía se describen reacciones similares (por ejemplo, DE 102005029094, y Chen, B.; Bohnert, T.; Zhou, X.; Dedon, P. C. *Chem. Res. Toxicol.*, 2004, 1406). Los compuestos de fórmula (C) se pueden preparar como se ha indicado anteriormente.

5

Esquema de reacción 14



R' = H, alquilo C1-C4,
(alquil C1-C4) carbonilo

- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar como agentes herbicidas en forma no modificada, pero generalmente se formulan en composiciones de diversas formas utilizando adyuvantes de formulación, tales como sustancias portadoras, disolventes y tensioactivas. Las formulaciones se pueden presentar en varias formas físicas, por ejemplo, en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, microgránulos efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones de aceite en agua, fluidos oleosos, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un disolvente orgánico miscible en agua como portador), películas poliméricas impregnadas o en otras formas conocidas, por ejemplo, descritas en el Manual sobre Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas, Naciones Unidas, primera edición, segunda revisión (2010). Tales formulaciones se pueden utilizar directamente o diluir antes de su uso. Las diluciones se pueden preparar, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

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

20

25

30 Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite liberar los principios activos en el entorno en cantidades controladas (por ejemplo, liberación lenta). Las microcápsulas suelen tener un diámetro comprendido entre 0.1 y 500 micras. Contienen principios activos en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 25 y un 95% en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una solución adecuada. Las membranas encapsulantes pueden comprender, por ejemplo, gomas naturales o sintéticas, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros que conoce el experto en la técnica. De manera alternativa, se pueden formar microcápsulas muy finas en las que el principio activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de una sustancia base, pero las microcápsulas en sí no están encapsuladas.

35

40

45 Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención son conocidos *per se*. Como portadores líquidos se pueden utilizar: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, cetona etil metílica, ciclohexanona, anhídridos de ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos del ácido acético, alcohol diacetónico, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etilo, etilenglicol, éter butílico de etilenglicol, éter metílico de etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isoctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, cetona isoamilmetílica, cetona isobutil metílica, laurato de metilo, octanoato de metilo,

50

- oleato de metilo, cloruro de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietilenglicol, ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, éter metílico de propilenglicol, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter metílico de propilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular superior, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona y similares.
- Algunos portadores sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla de tipo pirofilita, sílice, arcilla de tipo atapulgita, diatomita, caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, vainas de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, cáscaras de nueces molidas, lignina y sustancias similares.
- Se pueden utilizar convenientemente un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que se pueden diluir con un portador antes de ser utilizadas. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas, y se pueden utilizar como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonatos, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de alquieno, tales como etoxilato de nonilfenol; productos de adición de alcohol/óxido de alquieno, tales como etoxilato de alcohol tridecílico; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; sales de ésteres dialquílicos de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono- y dialquilfosfato; y también sustancias adicionales descritas, por ejemplo, en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).
- Los adyuvantes adicionales que se pueden utilizar en formulaciones plaguicidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, tintes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, agentes auxiliares de mezcla, antiespumantes, agentes complejantes, sustancias y tampones neutralizantes o que modifican el pH, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de la captación, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas, y fertilizantes líquidos y sólidos.
- Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen animal o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención está comprendida generalmente entre un 0.01 y un 10%, en función de la mezcla que se va a aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un tanque de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Muchos de los derivados oleosos se describen en Compendium of Herbicide Adjuvants, 10.^a edición, Southern Illinois University, 2010.
- Las composiciones herbicidas generalmente comprenden entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de Fórmula (I), y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Las composiciones de la invención comprenden generalmente entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de la presente invención, y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales se pueden formular preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.
- Las tasas de aplicación varían dentro de unos límites amplios y dependen de la naturaleza de la tierra, el método de aplicación, la planta de cultivo, la plaga que ha de controlarse, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo objetivo. A modo de guía general, los compuestos se pueden aplicar con una tasa comprendida entre 1 y 2000 L/ha, especialmente entre 10 y 1000 L/ha.
- Las formulaciones preferidas pueden presentar las siguientes composiciones (% en peso):

Concentrados emulsionables:

principio activo:	de un 1 a un 95%, preferentemente de un 60 a un 90%
agente tensioactivo:	de un 1 a un 30%, preferentemente de un 5 a un 20%
portador líquido:	de un 1 a un 80%, preferentemente de un 1 a un 35%

Polvos:

principio activo:	de un 0.1 a un 10%, preferentemente de un 0.1 a un 5%
portador sólido:	de un 99.9 a un 90%, preferentemente de un 99.9 a un 99%

Concentrados en suspensión:

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

Polvos humectables:

principio activo:	de un 0.5 a un 90%, preferentemente de un 1 a un 80%
agente tensioactivo:	de un 0.5 a un 20%, preferentemente de un 1 a un 15%
portador sólido:	de un 5 a un 95%, preferentemente de un 15 a un 90%

Gránulos:

principio activo:	de un 0.1 a un 30%, preferentemente de un 0.1 a un 15%
portador sólido:	de un 99.5 a un 70%, preferentemente de un 97 a un 85%

- 5 La composición de la presente puede comprender además al menos un pesticida adicional. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar combinados con otros herbicidas o reguladores del crecimiento de las plantas. En una realización preferida, el pesticida adicional es un herbicida y/o un protector para herbicidas.
- 10 Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (I) se pueden utilizar combinados con uno o más de otros herbicidas para proporcionar varias mezclas herbicidas. Los ejemplos específicos de tales mezclas incluyen (en las que "I" representa un compuesto de Fórmula (I)):- I + acetoclor; I + acifluorfen (incluido acifluorfeno-sodio); I + aclonifeno; I + alaclor; I + aloxidim; I + ametrina; I + amicarbazona; I + amidosulfurón; I + aminoclopiraclor; I + aminopiralid; I + amitrol; I + asulam; I + atrazina; I + bensulfurón (incluido bensulfurón-metilo); I + bentazona; I + biciclopirona; I + bilanafós; I + bifenox; I + biespiribac-sodio; I + bixlozona; I + bromacilo; I + bromoxinilo; I + butaclor; I + butafenacilo; I + cafenstrol; I + carfentrazone (incluida carfentrazone-etilo); cloransulam (incluido cloransulam-metilo); I + clorimurón (incluido clorumurón-etilo); I + clorotolurón; I + cinosulfurón; I + clorsulfurón; I + cinmetilina; I + clacifós; I + cletodim; I + clodinafop (incluido clodinafop-propargilo); I + clomazona; I + clopiralid; I + ciclopiranilo; I + ciclopirimorato; I + ciclosulfamurón; I + cihalofop (incluido cihalofop-butilo); I + 2,4-D (incluidos la sal de colina y éster 2-ethylhexílico de este); I + 2,4-DB; I + daimurón; I + desmedifam; I + dicamba (incluidas las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo, colina, dicloroprop, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio de este); I + diclofop-metilo; I + diclosulam; I + diflufenicán; I + difenoquat; I + diflufenicán; I + diflufenzopir; I + dimetaclor; I + dimetenamid-P; I + dibromuro de diquat; I + diurón; I + esprocarb; I + etalfluralina; I + etofumesato; I + fenoxaprop (incluido fenoxaprop-P-etilo); I + fenoxasulfona; I + fenquinotriona; I + fentrazamida; I + flazasulfurón; I + florasulam; I + florpirauxifeno; I + fluazifop (incluido fluazifop-P-butilo); I + flucarbazona (incluida flucarbazona-sodio); I + flufenacet; I + flumetralina; I + flumetsulam; I + flumioxazina; I + flupsulfurón (incluido flupsulfurón-metil-sodio); I + fluroxipir (incluido fluroxipir-meptilo); I + flutiacet-metilo; I + fomesafeno; I + foramsulfurón; I + glufosinato (incluida la sal de amonio de este); I + glifosato (incluidas las sales de diamonio, isopropilamonio y potasio de este); I + halauxifeno (incluido halauxifeno-metilo); I + halosulfurón-metilo; I + haloxifop (incluido haloxifop-metilo); I + hexazinona; I + hidantocidina; I + imazamox; I + imazapic; I + imazapir; I + imazaquina; I + imazetapir; I + indaziflam; I + yodosulfurón (incluido yodosulfurón-metil-sodio); I + iofensulfurón; I + iofensulfurón-sodio; I + ioxinilo; I + ipfencarbazona; I + isoproturón; I + isoxabeno; I + isoxaflutol; I + lactofeno; I + lancotriona; I + linurón; I + MCPA; I + MCPB; I + mecoprop-P; I + mefenacet; I + mesosulfurón; I + mesosulfurón-metilo; I + mesotriona; I + metamitrón; I + metazaclor; I + metiozolina; I + metobromurón; I + metolaclor; I + metosulam; I +

- metoxurón; I + metribuzina; I + metsulfurón; I + molinato; I + napropamida; I + nicosulfurón; I + norflurazón; I + ortosulfamurón; I + oxadiargilo; I + oxadiazona; I + oxasulfurón; I + oxiifluorfeno; I + dicloruro de paraquat; I + pendimetalina; I + penoxsulam; I + fenmedifam; I + picloram; I + picolinafeno; I + pinoxadeno; I + pretilaclor; I + primisulfurón-metilo; I + prodiamina; I + prometrina; I + propaclor; I + propanilo; I + propaquizafop; I + profam; I + propirisulfurón; I + propizamida; I + prosulfocarb; I + prosulfurón; I + piraclonilo; I + piraflufenó (incluido piraflufenó-etilo); I + pirasulfotol; I + pirazolinato; I + pirazosulfurón-etilo; I + piribenzoxim; I + piridato; I + piriftalid; I + pirimisulfán; I + piritiobac-sodio; I + piroxasulfona; I + piroxsulam; I + quinclorac; I + quinmerac; I + quizalofop (incluido quizalofop-P-etilo y quizalofop-P-tefurilo); I + rimsulfurón; I + saflufenacilo; I + setoxidim; I + simazina; I + S-metolaclor; I + sulcotriona; I + sulfentrazona; I + sulfosulfurón; I + tebutiurón; I + tefuriltriona; I + tembotriona; I + terbutilazina; I + terbutrina; I + tiencarbazona; I + tifensulfurón; I + tiafenacilo; I + tolpiralato; I + topramezona; I + tralcooxidim; I + triafamona; I + trialato; I + triasulfurón; I + tribenurón (incluido tribenurón-metilo); I + triclopir; I + trifloxisulfurón (incluido trifloxisulfurón-sodio); I + trifludimoxazina; I + trifluralina; I + triflusulfurón; I + tritosulfurón; I + 4-hidroxi-1-metoxi-5-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]imidazolidin-2-ona; I + 4-hidroxi-1,5-dimetil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]imidazolidin-2-ona; I + 5-etoxi-4-hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]imidazolidin-2-ona; I + 4-hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)-2-piridil]imidazolidin-2-ona; I + 4-hidroxi-1,5-dimetil-3-[1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-il]imidazolidin-2-ona; I + (4R)-1-(5-*tert*-butilisoxazol-3-il)-4-ethoxi-5-hidroxi-3-metilimidazolidin-2-ona; I + 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]-5-metilciclohexano-1,3-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]ciclohexano-1,3-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona; I + 6-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]-2,2,4,4-tetrametilciclohexano-1,3,5-triona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]-5-etyl)ciclohexano-1,3-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]-4,4,6,6-tetrametilciclohexano-1,3-diona; I + 2-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopiridazino-4-carbonil]-5-metilciclohexano-1,3-diona; I + 3-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopiridazino-4-carbonil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona; I + 2-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopiridazino-4-carbonil]-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona; I + 2-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopiridazino-4-carbonil]ciclohexano-1,3-diona; I + 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxopiridazino-4-carbonil]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-3,5-diona e I + 4-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopiridazino-4-carbonil]-2,2,6,6-tetrametiltetrahidropiran-3,5-diona.
- 30 Los componentes de la mezcla que acompañan el compuesto de Fórmula (I) también pueden estar en forma de ésteres o sales, como se menciona, por ejemplo, en The Pesticide Manual, decimocuarta edición, British Crop Protection Council, 2006.
- 35 El compuesto de Fórmula (I) también se puede emplear en mezclas con otros agentes agroquímicos tales como fungicidas, nematicidas o insecticidas, cuyos ejemplos se proporcionan en The Pesticide Manual.
- La proporción en la mezcla del compuesto de Fórmula (I) respecto al componente de la mezcla que lo acompaña está comprendida preferentemente entre 1: 100 y 1000:1.
- 40 Las mezclas se pueden emplear convenientemente en las formulaciones mencionadas previamente (en cuyo caso el "principio activo" se refiere a la mezcla respectiva del compuesto de Fórmula (I) con el componente de la mezcla que lo acompaña).
- 45 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también se pueden combinar con protectores de herbicidas. Las combinaciones preferidas (donde "I" representa un compuesto de Fórmula (I)) incluyen: - I + benoxacor, I + cloquintocet (incluido cloquintocet-mexilo); I + ciprosulfamida; I + diclormid; I + fenclorazol (incluido fenclorazol-etilo); I + fenclorim; I + fluxofenim; I + furilazol I + isoxadifeno (incluido isoxadifeno-etilo); I + mefenpir (incluido mefenpir-dietilo); I + metcamifeno; I + N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida e I + oxabentrínilo.
- 50 Se prefieren particularmente las mezclas de un compuesto de Fórmula (I) con ciprosulfamida, isoxadifeno (incluido isoxadifeno-etilo), cloquintocet (incluido cloquintocet-mexilo) y/o N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida.
- 55 Los protectores del compuesto de Fórmula (I) también pueden estar en forma de ésteres o sales, tal como se menciona, por ejemplo, en The Pesticide Manual, 14.^a edición (BCPC), 2006. La referencia a cloquintocet-mexilo también se aplica a una sal de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro, amonio, amonio cuaternario, sulfonio o fosfonio de este, tal como se describe en el documento WO 02/34048, y la referencia a fenclorazol-etilo también se aplica a fenclorazol, etc.
- 60 Preferentemente, la proporción en la mezcla del compuesto de Fórmula (I) respecto al protector está comprendida entre 100:1 y 1:10, especialmente entre 20:1 y 1:1.
- Las mezclas se pueden emplear convenientemente en las formulaciones mencionadas previamente (en cuyo caso el "principio activo" se refiere a la mezcla respectiva del compuesto de Fórmula (I) con el protector).

- Los compuestos de Fórmula (I) de esta invención son útiles como herbicidas. Por lo tanto, la presente invención comprende además un método para controlar plantas no deseadas que comprende aplicar a dichas plantas o a un emplazamiento que las comprenda, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición herbicida que contiene dicho compuesto. "Controlar" significa eliminar, reducir o ralentizar el crecimiento, o prevenir o reducir la germinación. Generalmente, las plantas que se han de controlar son plantas no deseadas (malezas). "Emplazamiento" significa el área en la cual las plantas están creciendo o crecerán.
- Las tasas de aplicación de los compuestos de Fórmula (I) pueden variar dentro de límites amplios y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (antes de la emergencia; después de la emergencia; aplicación a los surcos de las semillas; aplicación que no sea de labranza, etc.), la planta de cultivo, la(s) maleza(s) que se dese(n) controlar, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el tiempo de aplicación y el cultivo deseado. Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención se aplican generalmente con una tasa comprendida entre 10 y 2000 g/ha, especialmente entre 50 y 1000 g/ha.
- La aplicación se realiza generalmente pulverizando la composición, normalmente mediante un pulverizador montado en un tractor para áreas grandes, pero también se pueden utilizar otros métodos tales como espolvoreo (para polvos), goteo o empapado.
- Las plantas útiles en las cuales se puede utilizar la composición de acuerdo con la invención incluyen cultivos tales como cereales, por ejemplo, cebada y trigo, algodón, colza oleaginosa, girasol, maíz, arroz, soja, remolacha azucarera, caña de azúcar y pasto.
- Las plantas de cultivo también pueden incluir árboles, tales como árboles frutales, palmeras, cocoteros u otros frutos secos. También se incluyen vides tales como uvas, arbustos frutales, plantas frutales y hortalizas.
- Se debe entender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ejemplo, inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCasa y HPPD) mediante métodos convencionales de fitomejoramiento o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo es la colza de verano (canola) Clearfield®. Los ejemplos de cultivos que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, por ejemplo, variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.
- También se debe entender que los cultivos son los que se han modificado para que sean resistentes a insectos nocivos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, el maíz Bt (resistente al barrenador de maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también papas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Algunos ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína producida de manera natural por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*. Algunos ejemplos de toxinas, o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas, se describen en los documentos EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 y EP-A-427 529. Algunos ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protexta®. Los cultivos de plantas o su material seminal pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de los insectos (eventos transgénicos "apilados"). Por ejemplo, las semillas pueden tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida y a la vez ser tolerantes a glifosato.
- También se debe entender que los cultivos incluyen aquellos que se obtienen mediante métodos convencionales de fitomejoramiento o ingeniería genética y contienen los denominados rasgos externos (por ejemplo, mejor estabilidad en el almacenamiento, mayor valor nutricional y mejor sabor).
- Otras plantas útiles incluyen pasto, por ejemplo, en campos de golf, praderas, parques y arcenes, o que se cultiva comercialmente para obtener césped, y plantas ornamentales tales como flores o arbustos.
- Los compuestos de Fórmula (I) y composiciones de la invención se pueden utilizar típicamente para controlar una amplia variedad de especies de malezas dicotiledóneas y monocotiledóneas. Los ejemplos de especies monocotiledóneas que se pueden controlar típicamente incluyen *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberii* y *Sorghum bicolor*. Los ejemplos de especies de dicotiledóneas que se pueden controlar incluyen *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euphorbia heterophylla*, *Galiu m aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum convolvulus*, *Sida spinosa*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Veronica persica* y *Xanthium strumarium*.
- Los compuestos/composiciones de la invención son particularmente útiles en aplicaciones no selectivas de herbicidas de quemado (*burn-down*), y como tales también se pueden utilizar para controlar plantas de cultivo voluntarias o de escape.

A continuación se ilustrarán varios aspectos y realizaciones de la presente invención más detalladamente a modo de ejemplo. Se comprenderá que se pueden realizar modificaciones de detalles sin alejarse del alcance de la invención.

5 EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar, pero no limitan, la invención.

Ejemplos de formulaciones

10 **Polvos humectables**

	a)	b)	c)
Principios activos	25 %	50 %	75 %
Lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
Laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
Diisobutilnaftalenosulfato de sodio	-	6 %	10 %
Éter fenólico de polietilenglicol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
Ácido silícico sumamente dispersado	5 %	10 %	10 %
Caolín	62 %	27 %	-

Se mezcla la combinación exhaustivamente con los adyuvantes y se muele la mezcla exhaustivamente en un molino adecuado, lo que proporciona polvos humectables que se pueden diluir con agua para obtener suspensiones de la concentración deseada.

15 **Concentrado emulsionable**

Principios activos	10 %
Éter octilfenólico de polietilenglicol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
Dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
Éter poliglicólico de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %
Mezcla de xilenos	50 %

Se pueden obtener emulsiones de cualquier dilución requerida, que se pueden utilizar en la protección de plantas, a partir de este concentrado diluyendo con agua.

20 **Polvos**

	a)	b)	c)
Principios activos	5 %	6 %	4 %
Talco	95 %	-	-
Caolín	-	94 %	-
Relleno mineral	-	-	96 %

20 Se obtienen polvos listos para usar mezclando la combinación con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado.

25 **Gránulos extrusores**

Principios activos	15 %
Lignosulfonato de sodio	2 %
Carboximetilcelulosa	1 %
Caolín	82 %

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

30 **Gránulos recubiertos**

Principios activos	8 %
Polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
Caolín	89 %

La combinación finamente molida se aplica uniformemente, en una mezcladora, sobre el caolín humedecido con polietilenglicol. De esta forma se obtienen los gránulos recubiertos que no generan polvo.

Concentrado en suspensión

Principios activos	40 %
Propilenglicol	10 %
Éter nonilfenólico de polietilenglicol (15 moles de óxido de etileno)	6 %
Lignosulfonato de sodio	10 %
Carboximeticelulosa	1 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	1 %
Agua	32 %

Se mezcla íntimamente la combinación finamente molida con los adyuvantes, lo que genera un concentrado en suspensión a partir del cual se pueden obtener suspensiones con cualquier dilución deseada diluyendo con agua.

Suspensión de cápsulas de liberación lenta

- 5 Se mezclan 28 partes de la combinación con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polifenilisocianato de polimetileno (8:1). Se emulsiona esta mezcla en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua, hasta que se obtiene el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua.
- 10 Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización.

15 Se estabiliza la suspensión de cápsulas obtenida añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de la suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de cápsula es de 8-15 micras.

20 Se aplica la formulación resultante a semillas como una suspensión acuosa en un equipo adecuado para dicho fin.

Lista de abreviaturas:

- 25 Boc = *tert*-butiloxicarbonilo
 a = ancho
 CDCl₃ = cloroformo-d
 CD₃OD = metanol-d
 °C = grados Celsius
 D₂O = agua-d
 DCM = diclorometano
 d = doblete
 dd = doble doblete
 dt = doble triplete
 DMSO = sulfóxido de dimetilo
 EtOAc = acetato de etilo
 h = hora(s)
 HCl = ácido clorhídrico
 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución (se proporcionan más adelante la descripción del aparato y los métodos utilizados para el HPLC)
 m = multiplete
 M = molar
 min = minutos
 MHz = megahercios

	mL	= mililitros
	pf	= punto de fusión
5	ppm	= partes por millón
	c	= cuadruplete
10	quin	= quintuplete
	TA	= temperatura ambiente
	s	= singlete
15	t	= triplete
	THF	= tetrahidrofurano
20	LC/MS	= Cromatografía Líquida Espectrometría de Masas

Método de HPLC preparativa de fase inversa:

Los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa dirigida por la masa utilizando ES+/ES- en un sistema de autopurificación Waters FractionLynx que comprendía un inyector/colector 2767 con una bomba de gradiente 2545, dos bombas isocráticas 515, SFO, haz de fotodiodos 2998 (intervalo de longitudes de onda (nm): de 210 a 400), 2424 ELSD y espectrómetro de masas QDa. Se utilizó una columna protectora Waters Atlantis T3 de 5 micrómetros y 19 x 10 mm con una columna prep Waters Atlantis T3 OBD de 5 micrómetros y 30 x 100 mm.

Método de ionización: Electropulverización positiva y negativa: Cono (V) 20.00, temperatura de la fuente (°C) 120, flujo de gas del cono (L/h) 50

30 Intervalo de masas (Da): positivo de 100 a 800, negativo de 115 a 800.

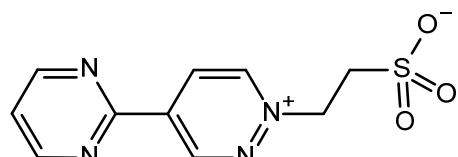
La HPLC preparativa se realizó utilizando un tiempo de ejecución de 11.4 minutos (que no se utilizó en la dilución de la columna, que se desvió con el selector de columna), de acuerdo con la siguiente tabla de gradiente:

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (mL/min)
0.00	100	0	35
2.00	100	0	35
2.01	100	0	35
7.0	90	10	35
7.3	0	100	35
9.2	0	100	35
9.8	99	1	35
11.35	99	1	35
11.40	99	1	35

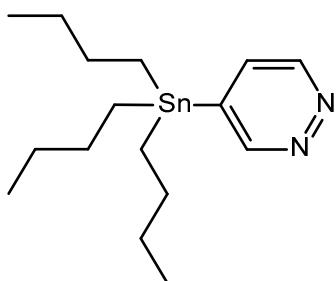
Bomba 515 0 mL/min acetonitrilo (ACD)
Bomba 515 1 mL/min 90% de metanol/10% de agua (bomba de reposición)
Disolvente A: agua con un 0.05% de ácido trifluoroacético
Disolvente B: acetonitrilo con un 0.05% de ácido trifluoroacético

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: Preparación de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A1



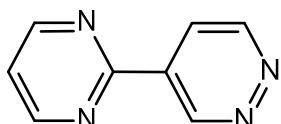
Paso 1: Preparación de tributil(piridazin-4-il)estannano



A una solución de diisopropilamiduro de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 125 mL) a -78 °C en nitrógeno se añadió una solución de piridazina (10 g) y cloruro de tri-n-butilestaño (44.6 g) en THF (100 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se desactivó con un cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 30% de acetato de etilo en hexanos para obtener tributil(piridazin-4-il)estannano como un líquido café pálido.

10 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) 9.17 (t, 1H) 9.02 (dd, 1H) 7.54 (dd, 1H) 1.57-1.49 (m, 6H) 1.37-1.29 (m, 6H) 1.19-1.13 (m, 6H) 0.92-0.86 (m, 9H).

Paso 2: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirimidina



15 Una solución de 2-bromopirimidina (2.50 g) y tributil(piridazin-4-il)estannano (5.80 g) en tetrahidrofurano (25 mL) se desgasificó con argón durante 20 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.80 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y a continuación se irradió en un microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un 80% de acetato de etilo en hexanos para obtener 2-piridazin-4-ilpirimidina como un sólido beis.

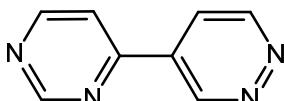
20 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) 10.17 (dd, 1H) 9.39 (dd, 1H) 8.92 (d, 2H) 8.43 (dd, 1H) 7.39 (t, 1H).

25 Paso 3: Preparación de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A1

30 Una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.120 g) y 2-bromoetanosulfonato de sodio (0.196 g) se agitó en agua (2.3 mL) a 100 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato como un sólido beis.

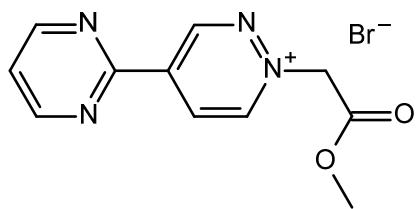
35 ^1H RMN (400MHz, D_2O) 10.19 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.27-5.18 (m, 2H) 3.71-3.63 (m, 2H).

35 Ejemplo 2: Preparación de 4-piridazin-4-ilpirimidina



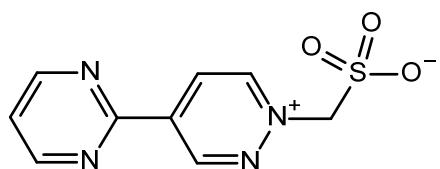
40 En un vial de microondas se colocaron tributil(piridazin-4-il)estannano (0.387 g), 4-cloropirimidina (0.100 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.101 g), fluoruro de cesio (0.265 g), yoduro cuproso (0.00665 g) y 1,4-dioxano (4.37 mL) y se calentó hasta 140 °C en condiciones de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de un 0 a un 70% de acetonitrilo en diclorometano para obtener 4-piridazin-4-ilpirimidina como un sólido naranja.

45 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) 9.90-9.83 (m, 1H) 9.41 (dd, 2H) 8.97 (d, 1H) 8.21-8.13 (m, 1H) 7.89 (dd, 1H).

Ejemplo 3: Preparación de bromuro de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)acetato de metilo A2

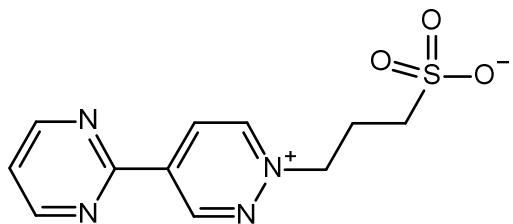
5 Se añadió bromoacetato de metilo (0.755 g) gota a gota a una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.505 g) en acetona (6.4 mL) y se calentó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó con diclorometano. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetona y se secó para obtener bromuro de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)acetato de metilo como un sólido café.

10 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.84 (s, 2H) 3.79 (s, 3H).

Ejemplo 4: Preparación de (4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)metanosulfonato A3

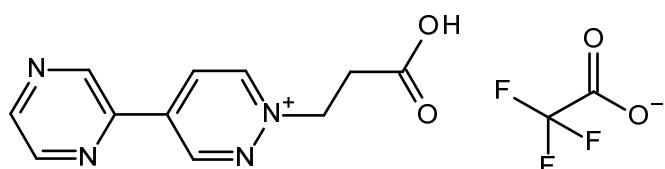
15 15 Se agitó bromuro de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)acetato de metilo (0.420 g) en clorosulfonato de trimetilsililo (4.96 g) a 80 °C durante 66 horas. La mezcla de reacción se desactivó con cuidado con agua, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener (4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)metanosulfonato como un sólido café pálido.

20 20 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.26 (s a, 1H) 9.94 (d a, 1H) 9.27-9.39 (m, 1H) 8.96-9.14 (m, 2H) 7.56-7.73 (m, 1H) 5.97 (s, 2H).

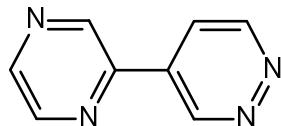
Ejemplo 5: Preparación de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato A6

25 30 A una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.200 g) en 1,4-dioxano (3.79 mL) se añadió 1,3-propanosultona (0.189 g). La mezcla se agitó a 90 °C durante 44 horas. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con acetona. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanosulfonato.

35 35 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.18 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (quin, 2H).

Ejemplo 6: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A9

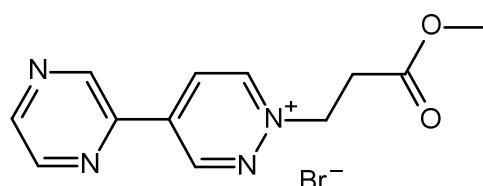
Paso 1: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirazina



Una mezcla de tributil(piridazin-4-il)estannano (3.87 g), 2-cloropirazina (1.00g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.03g) y 1,4-dioxano (43.7 mL) se calentó hasta 140 °C en condiciones de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en sílice utilizando un gradiente de un 0% a un 50% de acetonitrilo en diclorometano para obtener 2-piridazin-4-ilpirazina como un sólido blanquecino.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 9.87 (dd, 1H) 9.39 (dd, 1H) 9.19 (d, 1H) 8.81-8.75 (m, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.11 (dd, 1H).

Paso 2: Preparación de bromuro de 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo

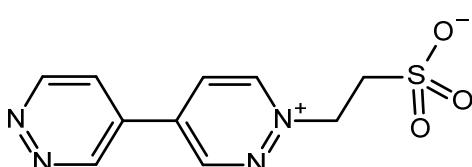


Se añadió 3-bromopropanoato de metilo (0.518 mL) a una solución de 2-piridazin-4-ilpirazina (0.250 g) en acetonitrilo (15.8 mL). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua y se lavó con diclorometano. La fase acuosa se concentró para obtener bromuro de 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo (como una mezcla 1:1 con bromuro del ácido 3-(5-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico) como una goma café, que se utilizó cruda en las reacciones posteriores.

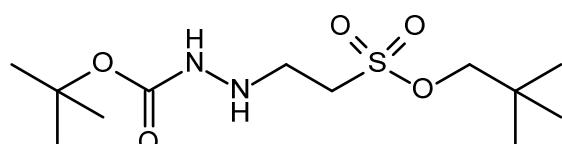
Paso 3: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A9

La mezcla cruda de bromuro de 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo (0.515 g) y ácido clorhídrico conc. (11.1 mL) se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dejó reposar durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico como una goma café.

1H RMN (400MHz, CD₃OD) 10.28 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96-8.93 (m, 1H) 8.90 (d, 1H) 5.19-5.12 (t, 2H) 3.28 (t, 2H).

Ejemplo 7: Preparación de 2-(4-piridazin-4-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A11

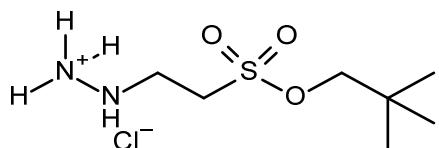
Paso 1: Preparación de 2-(2-tert-butoxicarbonilhidrazino)etanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo



Se añadió Boc-hidrazida (1.00 g) a una solución de etenosulfonato de 2,2-dimetilpropilo (1.35 g) en metanol (10.1 mL) y se calentó hasta 70 °C durante 24 horas. La reacción se concentró para obtener 2-(2-tert-butoxicarbonilhidrazino)etanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo como un líquido amarillo espeso.

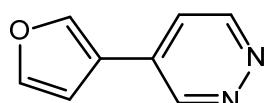
1H RMN (400MHz, CDCl₃) 3.90 (s, 2H) 3.38-3.30 (m, 4H) 1.50-1.43 (s, 9H) 1.00-0.97 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de cloruro de [2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)etilamino]amonio



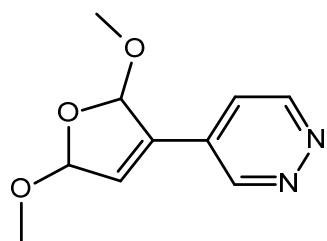
- 5 Una mezcla de 2-(2-*tert*-butoxicarbonilhidrazino)etanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo (1.00 g) y cloruro de hidrógeno metanólico 3 M (24.2 mL) se calentó hasta 70 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener cloruro de [2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)etilamino]amonio como una goma rosa que solidificó al reposar.
- 10 1H RMN (400MHz, CD₃OD) 3.95 (s, 2H) 3.59-3.53 (m, 2H) 3.44-3.39 (m, 2H) 1.00 (s, 9H) la muestra contuvo -20% de metanol y se utilizó tal cual.

Paso 3: Preparación de 4-(3-furil)piridazina



- 15 A una mezcla de bromuro de 4-bromopiridazin-1-ilo (2.50 g), carbonato de sodio (2.2 g), tolueno desgasificado (17.3 mL) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0.634 g) se añadió una solución de ácido 3-furilborónico (1.00 g) en etanol (17.3 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y a continuación, se extrajo con más diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de magnesio. El filtrado concentrado se purificó en sílice eluyendo con un gradiente de un 0-100% de acetato de etilo en isohexano para obtener 4-(3-furil)piridazina como un semisólido rojo oscuro.
- 25 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9.45 (s, 1H) 9.03-9.16 (m, 1H) 8.36 (s, 1H) 7.86 (dd, 1H) 7.71 (t, 1H) 7.04 (d, 1H).

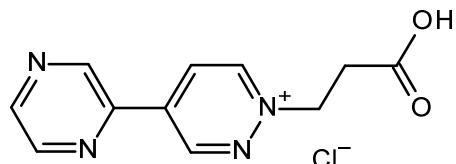
Paso 4: Preparación de 4-(2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuran-3-il)piridazina



- 30 Una mezcla de 4-(3-furil)piridazina (0.025 g) y bicarbonato de sodio (0.14 g) en metanol (0.5 mL) se enfrió hasta -10 °C y se añadió bromo (0.069 g) gota a gota. Despues de 30 minutos la reacción se desactivó con bicarbonato de sodio acuoso sat. y tiosulfato de sodio acuoso 1 M 1:1 (3 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para obtener 4-(2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuran-3-il)piridazina cruda.
- 35 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 9.42-9.41 (m, 1H) 9.20-9.19 (m, 1H) 7.85 (dt, 1H) 7.02-6.94 (m, 1H) 6.08-5.77 (m, 2H) 3.46 (d, 3H) 3.42 (d, 3H).

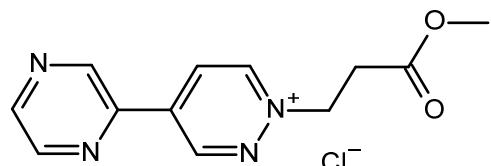
Paso 5: Preparación de 2-(4-piridazin-4-ilpiridazin-1-ilo-1-il)etanosulfonato A11

- 40 Una mezcla de 4-(2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuran-3-il)piridazina (0.500 g) y cloruro de [2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)etilamino]amonio (0.658 g) se calentó en ácido clorhídrico acuoso 3 M (12 mL) a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2-(4-piridazin-4-ilpiridazin-1-ilo-1-il)etanosulfonato como un sólido café.
- 45 1H RMN (400MHz, D₂O) 9.80-9.97 (m, 2H) 9.62-9.75 (m, 1H) 9.35-9.50 (m, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.19-8.42 (m, 1H) 5.20-5.29 (m, 2H) 3.59-3.73 (m, 2H).

Ejemplo 8: Preparación de cloruro del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A29

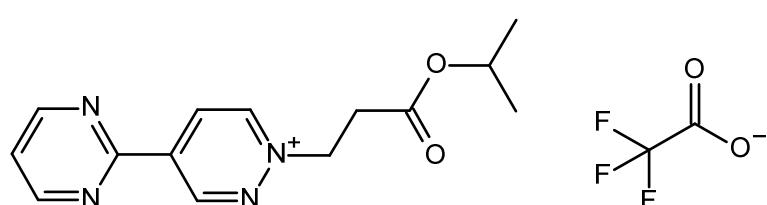
- 5 Una columna empaquetada con una resina de intercambio iónico (5.84 g, Discovery DSC-SCX) se lavó con agua (3 volúmenes de columna). El 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico (0.292 g) se disolvió en una cantidad mínima de agua y se colocó en la columna. La columna se eluyó en primer lugar con agua (3 volúmenes de columna) y a continuación se eluyó con ácido clorhídrico 2 M (3 volúmenes de columna). Los lavados recogidos se concentraron para obtener cloruro del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico como un sólido amarillo.
- 10

1H RMN (400MHz, D₂O) 10.03 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.87-8.82 (m, 1H) 8.76 (d, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.22 (t, 2H).

Ejemplo 9: Preparación de cloruro de 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo A30

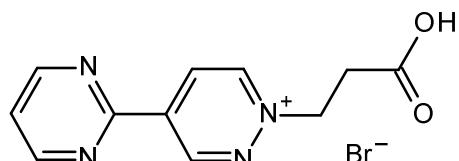
- 20 Una columna empaquetada con una resina de intercambio iónico (1.6 g, Discovery DSC-SCX) se lavó con metanol (3 volúmenes de columna). El 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico (0.081 g) se disolvió en una cantidad mínima de metanol y se colocó en la columna. La columna se eluyó en primer lugar con metanol (3 volúmenes de columna) y a continuación se eluyó con ácido clorhídrico metanólico 3 M (3 volúmenes de columna). Los lavados recogidos se concentraron para obtener cloruro de 3-(4-pirazin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo como una goma azul.
- 25

1H RMN (400MHz, CD₃OD) 10.30-10.26 (m, 1H) 10.04-10.00 (m, 1H) 9.66-9.64 (m, 1H) 9.33-9.30 (m, 1H) 8.97-8.93 (m, 1H) 8.91-8.88 (m, 1H) 5.25-5.14 (m, 2H) 3.71-3.68 (m, 3H) 3.35-3.27 (m, 2H).

Ejemplo 10: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de isopropilo A81

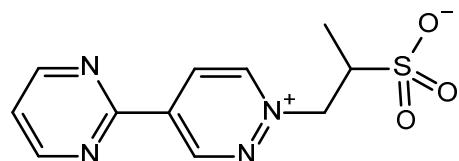
- 35 Se añadieron yoduro de sodio (0.24 g) y 3-cloropropanoato de isopropilo (0.357 g) a una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.25 g) en acetonitrilo (6 mL) y se calentó a 80 °C durante 25 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de isopropilo como una goma café.

40 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 10.29-10.43 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36-9.49 (m, 1H) 9.04-9.18 (m, 2H) 7.63-7.76 (m, 1H) 5.10-5.24 (m, 2H) 4.92-5.04 (m, 1H) 3.14-3.41 (m, 2H) 1.12-1.25 (m, 6H).

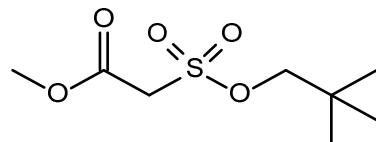
Ejemplo 11: Preparación de bromuro del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A107

Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo (0.2 g), bromuro de hidrógeno concentrado (1 mL, 48% masa) y agua (5 mL) se calentó hasta 80 °C durante 4 horas y se dejó enfriar durante toda la noche. Despues de un calentamiento adicional de 4 horas a 80 °C, la mezcla de reacción se concentró y la goma amarilla resultante se purificó con acetona para obtener bromuro del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico como un sólido color crema.

¹H RMN (400MHz, D₂O) 10.16 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21-9.15 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H).

Ejemplo 12: Preparación de 1-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-2-sulfonato A134

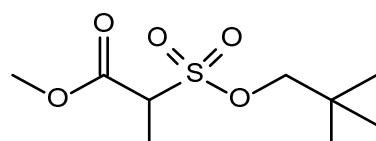
Paso 1: Preparación de 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)acetato de metilo



Se añadió gota a gota 2-clorosulfonilacetato de metilo (0.5 g) a una solución enfriada (baño de hielo) de 2,2-dimetilpropan-1-ol (0.306 g) y piridina (0.284 mL) en diclorometano (14.5 mL). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 2 horas más y después se repartió con cloruro de amonio sat. acuoso. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se pasaron a través de un lecho de sílice eluyendo con éter dietílico. El filtrado se concentró para obtener 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)acetato de metilo como un líquido amarillo.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) 4.11 (s, 2H) 4.00 (s, 2H) 3.84 (s, 3H) 1.01 (s, 9H).

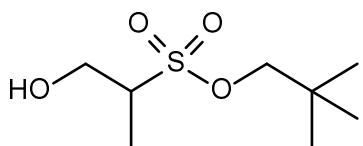
Paso 2: Preparación de 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)propanoato de metilo



Una mezcla de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.039 g) en tetrahidrofurano (4.46 mL) se enfrió (baño de hielo) hasta 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta se añadió una solución de 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)acetato de metilo (0.2 g) en tetrahidrofurano (1.78 mL) y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Se añadió yodometano (0.067 mL) y se permitió que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)propanoato de metilo como un líquido amarillo.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) 4.12-4.09 (m, 1H) 3.97 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 1.69 (d, 3H) 0.99 (s, 9H).

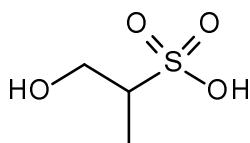
Paso 3: Preparación de 1-hidroxipropano-2-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo



A una solución enfriada (baño de hielo) de 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)propanoato de metilo (1 g) en diclorometano (126 mL) se añadió gota a gota, en una atmósfera de nitrógeno, hidruro de diisobutilamonio (1 M en diclorometano, 10.5 mL) manteniendo a temperatura por debajo de 5 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió propan-2-ol (12.6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 2 M y diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se concentró y se cromatógrafió en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de EtOAc en isohexano para obtener 1-hidroxipropano-2-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo como un líquido incoloro.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 4.03-3.84 (m, 4H) 3.43-3.33 (m, 1H) 2.60-2.52 (m, 1H) 1.45 (d, 3H) 1.00 (s, 9H).

Paso 4: Preparación de ácido 1-hidroxipropano-2-sulfónico



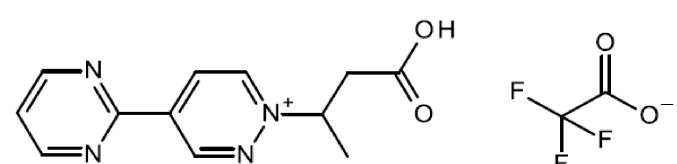
Una mezcla de 1-hidroxipropano-2-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo (0.25 g) y ácido clorhídrico acuoso 6 M (9.51 mL) se calentó hasta 95 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró mediante liofilización.

1H RMN (400MHz, D₂O) 3.88-3.78 (m, 1H) 3.56-3.47 (m, 1H) 2.98-2.89 (m, 1H) 1.18 (d, 3H).

Paso 5: Preparación de 1-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-2-sulfonato A134

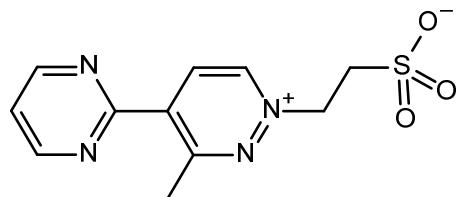
A una solución enfriada (baño de hielo) de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.1 g) en acetonitrilo seco (6.32 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0.131 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió trifenilfosfina (0.332 g) y una solución de ácido 1-hidroxipropano-2-sulfónico (0.133 g) en acetonitrilo (0.5 mL), seguido por la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (0.25 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 170 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y éter dietílico. La fase acuosa se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 1-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-2-sulfonato como un sólido blanco.

1H RMN (400MHz, D₂O) 10.20-10.18 (m, 1H) 9.81 (dd, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.10-5.07 (m, 2H) 3.84-3.74 (m, 1H) 1.39 (d, 3H).

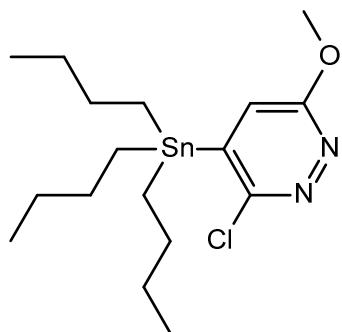
Ejemplo 13: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoico A40

A una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.5 g) en agua (10 mL) se añadió ácido but-2-enoico (0.816 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se purificó con éter *tert*-butil metílico y acetona. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoico.

1H RMN (400MHz, D₂O) 10.22 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.49-5.60 (m, 1H) 3.39 (dd, 1H) 3.10-3.21 (m, 1H) 1.71 (d, 3H).

Ejemplo 14: Preparación de 2-(3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A88

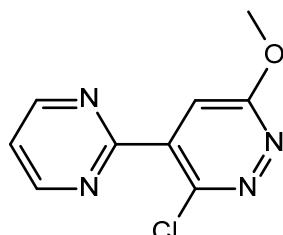
Paso 1: Preparación de tributil(3-cloro-6-metoxipiridazin-4-il)estannano



5

Una solución de diisopropilamiduro de litio (1 M en tetrahidrofurano, 1.7 mL) se enfrió hasta -78 °C. A esta se añadió una solución de 3-cloro-6-metoxipiridazina (0.2 g) en tetrahidrofurano (2 mL) a la vez que se mantiene a temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 40 minutos. A esta se añadió lentamente cloruro de tri-n-butilestaño (0.47 mL) a -78 °C a lo largo de un periodo de 10 minutos, a continuación se siguió agitando a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se cromatografiaron en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en isohexano para obtener tributil(3-cloro-6-metoxipiridazin-4-il)estannano (tiempo de retención por HPLC de 2.07 min) en una relación 2:1 con el isómero tributil(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)estannano (tiempo de retención por HPLC de 1.79 min).

Paso 2: Preparación de 3-cloro-6-metoxi-4-pirimidin-2-ilpiridazina

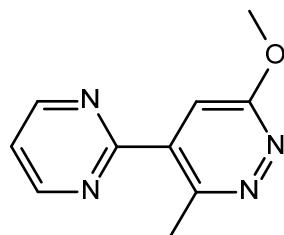


20

Una solución del tributil(3-cloro-6-metoxipiridazin-4-il)estannano (15.2 g) en 1,4-dioxano (304 mL) crudo se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. A esta se añadió yoduro cuproso (1.02 g), tris(dibencildenoacetona)dipaladio(0) (1.65 g) y trifenilfosfina (0.763 g) y se desgasificó de nuevo durante 20 minutos. Despues de la adición de 2-bromopirimidina (6.13 g) la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se cromatógrafió en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en isohexano para obtener una mezcla de los isómeros 3-cloro-6-metoxi-4-pirimidin-2-ilpiridazina y 6-cloro-3-metoxi-4-pirimidin-2-ilpiridazina, como un sólido blanquecino, que se utilizó crudo en el siguiente paso.

30

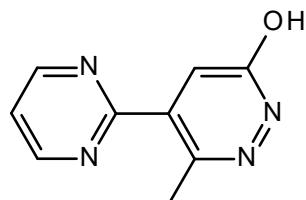
Paso 3: Preparación de 6-metoxi-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina



5 A una solución de 3-cloro-6-metoxi-4-pirimidin-2-ilpiridazina (1.5 g) cruda en 1,4-dioxano (45 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido metilborónico (1.2 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.49 g). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos y a continuación se calentó hasta 100 °C. Se añadió carbonato de cesio (4.4 g) durante 5 minutos y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se cromatógrafió en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en isohexano para obtener 6-metoxi-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina.

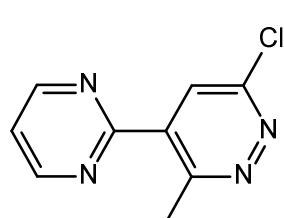
10 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) 8.91 (d, 1H) 8.82-8.99 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.37 (t, 1H) 4.17 (s, 3H) 2.88 (s, 3H).

Paso 4: Preparación de 6-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazin-3-ol



15 Una mezcla de 6-metoxi-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina (0.5 g) en bromuro de hidrógeno concentrado (10 mL, 48% masa) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y evaporó azeotrópicamente con tolueno (2x30 mL) para obtener 6-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazin-3-ol crudo que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

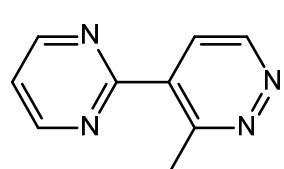
20 Paso 5: Preparación de 6-cloro-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina



25 Una mezcla de 6-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazin-3-ol (0.025 g) en oxicloruro de fósforo (0.25 mL) se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua enfriada en hielo (2 mL) y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 6-cloro-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina, que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

30 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) 8.94 (d, 2H) 8.13 (s, 1H) 7.41 (t, 1H) 3.03 (s, 3H).

Paso 6: Preparación de 3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina



35

A una solución de 6-cloro-3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina (0.37 g) en etanol (15 mL) se añadió trietilamina (0.24 g) y paladio al 10% sobre carbón (0.035g). La mezcla se hidrogenó con presión de un globo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (10 mL) y se filtró a través de celite, lavando con más etanol (2x20 mL). El filtrado se concentró y se cromatógrafió en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en isohexano para obtener 3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina como un sólido blanco.

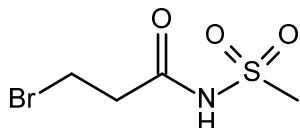
1H RMN (400MHz, CDCl₃) 9.25 (d, 1H) 8.93 (d, 2H) 8.02 (d, 1H) 7.38 (t, 1H) 3.04 (s, 3H).

Paso 7: Preparación de 2-(3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A88

Una mezcla de 3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina (0.125 g) y 2-bromoetanosulfonato de sodio (0.153 g) en agua (2.5 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2-(3-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato, A88.

1H RMN (400MHz, D₂O) 9.76 (d, 1H) 9.69-9.88 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.77 (d, 1H) 7.69 (t, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) 2.94 (s, 3H).

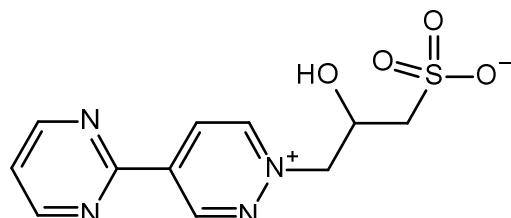
Ejemplo 15: Preparación de 3-bromo-N-metilsulfonilpropanamida



A una solución de metanosulfonamida (0.5 g) en tolueno (25.8 mL) se añadió cloruro de 3-bromopropionilo (1.77 g) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 4 horas. La reacción se enfrió en hielo y el sólido resultante se filtró y se lavó con tolueno frío para obtener 3-bromo-N-metilsulfonilpropanamida como un sólido incoloro.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 8.28 (s a, 1H) 3.62 (t, 2H) 3.34 (s, 3H) 2.94 (t, 2H).

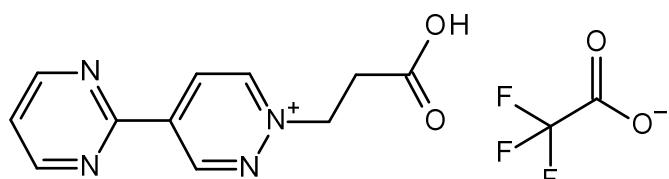
Ejemplo 16: Preparación de 2-hidroxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato A143



Una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.3 g), agua (6 mL) y 3-cloro-2-hidroxipropano-1-sulfonato de sodio (0.45 g) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se lavó con éter *tert*-butílico y acetona. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2-hidroxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato, A143.

1H RMN (400MHz, D₂O) 10.24 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.21 (dd, 1H) 4.93 (dd, 1H) 4.64-4.71 (m, 1H) 3.19-3.36 (m, 2H).

Ejemplo 17: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A125

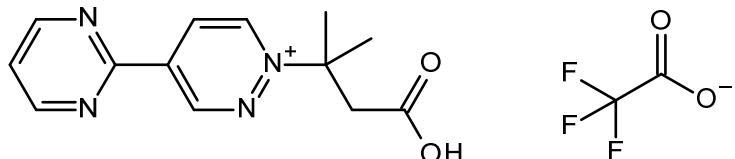


Se agitó cloruro del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico (0.119 g) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mL) a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró y liofilizó para obtener 2,2,2-

trifluoroacetato del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico, A125, como una goma amarillo pálido, que solidificó al reposar.

5 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.18-10.13 (m, 1H) 9.87-9.82 (m, 1H) 9.20-9.14 (m, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.24 (t, 2H).

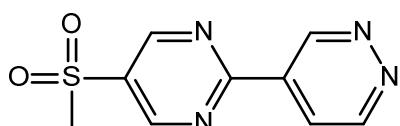
Ejemplo 18: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-metil-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoico A131



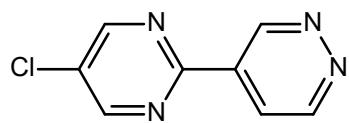
10 Una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (1 g), ácido 3,3-dimetilacrílico (1.96 g), ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 mL) y agua (5 mL) se calentó a 100 °C en condiciones de microondas durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se lavó con éter dietílico (5x10 mL). El sólido se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-metil-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoico, A131.

15 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.18 (m, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.21 (m, 1H) 8.98 (m, 2H) 7.61 (m, 1H) 3.36 (s, 2H) 1.94 (s, 6H).

20 **Ejemplo 19: Preparación de 5-metilsulfonil-2-piridazin-4-ilpirimidina**



Paso 1: Preparación de 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina



25 Una solución de 2,5-dicloropirimidina (6 g) en 1,4-dioxano (60 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. A esta se añadió tributil(piridazin-4-il)estannano (14.87 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4.66 g) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Las fases orgánicas se concentraron y se cromatografiaron en sílice eluyendo con un 75% de acetato de etilo en hexanos para obtener 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina como un sólido rosado.

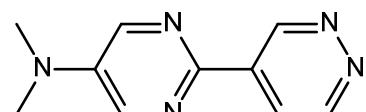
30 35 1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.12 (dd, 1H) 9.38 (dd, 1H) 8.86 (s, 2H) 8.38 (dd, 1H)

35 Paso 2: Preparación de 5-metilsulfonil-2-piridazin-4-ilpirimidina

A una solución de 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina (0.8 g) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió metanosulfonato de sodio (1 g) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre agua enfriada con hielo (50 mL). El sólido resultante se filtró y se secó para obtener 5-metilsulfonil-2-piridazin-4-ilpirimidina como un sólido blanco.

40 45 1H RMN (400MHz, d₆-DMSO) 10.01-10.10 (m, 1H) 9.45-9.60 (m, 3H) 8.46-8.55 (m, 1H), 3.48 (s, 3H).

Ejemplo 20: Preparación de N,N-dimetil-2-piridazin-4-ilpirimidin-5-amina

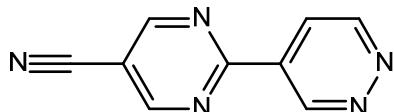


A una mezcla de 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina (0.035 g) en dimetilamina (40% masa en agua, 1 mL) en un vial para microondas se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.16 mL). La mezcla se calentó en condiciones de microondas a 150 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener *N,N*-dimetil-2-piridazin-4-ilpirimidin-5-amina como un sólido amarillo.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.05 (s, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.30 (s, 2H) 8.25 (dd, 1H) 3.12 (s, 6H).

Ejemplo 21: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carbonitrilo

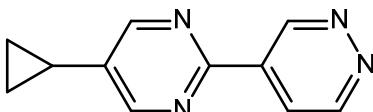
10



Una mezcla de 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina (2 g), cianuro de zinc (0.75 g), zinc (0.068 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.98 g) y diciclohexil[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fénil]fosfano (0.99 g) en *N,N*-dimetilacetamida (16 mL) se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Después de enfriar, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se chromatografió en sílice eluyendo con un 20-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carbonitrilo como un sólido amarillo.

20 1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.19-10.20 (m, 1H) 9.50 (d, 1H) 9.19 (s, 2H) 8.47-8.49 (m, 1H).

Ejemplo 22: Preparación de 5-ciclopropil-2-piridazin-4-ilpirimidina



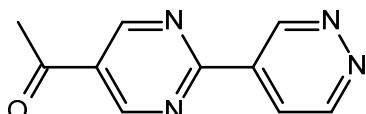
25

Una mezcla de 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina (0.05 g), triciclohexilfosfano (0.007 g), ácido ciclopripilborónico (0.045 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.024 g) y fosfato de potasio (0.07 g) en dioxano (0.5 mL) se calentó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción se concentró y se chromatografió en sílice eluyendo con un 60% de acetato de etilo en ciclohexano para obtener 5-ciclopropil-2-piridazin-4-ilpirimidina como un sólido amarillo.

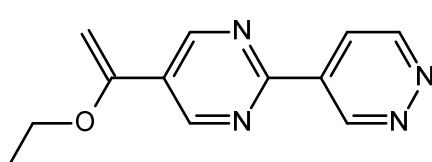
30 1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.00-10.21 (m, 1H) 9.27-9.40 (m, 1H) 8.54-8.67 (m, 2H) 8.35-8.46 (m, 1H) 2.14-2.22 (m, 1H) 1.18-1.24 (m, 2H) 0.87-0.93 (m, 2H).

35

Ejemplo 23: Preparación de 1-(2-piridazin-4-ilpirimidin-5-il)etanona



40 Paso 1: Preparación de 5-(1-etoxyvinil)-2-piridazin-4-ilpirimidina



45

Una mezcla de 5-cloro-2-piridazin-4-ilpirimidina (1 g), tributil(1-etoxyvinil)estannano (2.062 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.368 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se chromatografió en sílice eluyendo con un 20-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener 5-(1-etoxyvinil)-2-piridazin-4-ilpirimidina como un sólido amarillo.

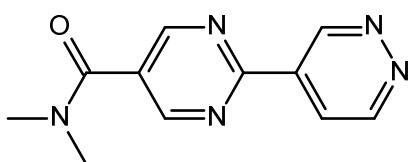
1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.17 (s, 1H) 9.36-9.47 (m, 1H) 9.09 (s, 2H) 8.87 (s, 1H) 4.83-4.88 (m, 1H) 4.46-4.49 (m, 1H) 3.97-4.04 (m, 2H) 1.45-1.51 (m, 3H).

Paso 2: Preparación de 1-(2-piridazin-4-ilpirimidin-5-il)etanona

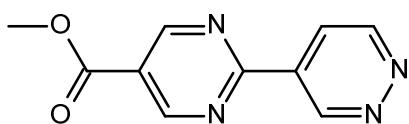
Una solución de 5-(1-etoxivinil)-2-piridazin-4-ilpirimidina (0.4 g), acetona (4 mL) y ácido clorhídrico acuoso 2M (0.88 mL) se calentó a 65 °C durante 18 horas. Después de enfriar, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se cromatógrafió en sílice eluyendo con un 20-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener 1-(2-piridazin-4-ilpirimidin-5-il)etanona.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.15 (s, 1H) 9.41 (d, 1H) 8.88 (s, 2H) 8.42-8.44 (m, 1H) 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 24: Preparación de *N,N*-dimetil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxamida



Paso 1: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxilato de metilo



A una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carbonitrilo (0.52 g) en metanol (5.2 mL) se añadió una solución de hidróxido de potasio (0.023 g) en agua (5.2 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 90 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético hasta pH 3. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxilato de metilo como un sólido café.

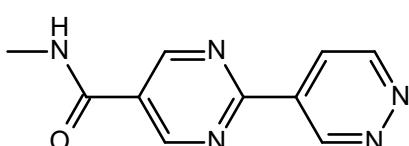
1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.22 (s, 1H) 9.41-9.46 (m, 3H) 8.50 (dd, 1H) 4.05 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de *N,N*-dimetil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxamida

Una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxilato de metilo (0.02 g) y *N*-metilmelanamina (2 mL) en un vial sellado se calentó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener *N,N*-dimetil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxamida como un sólido blanco.

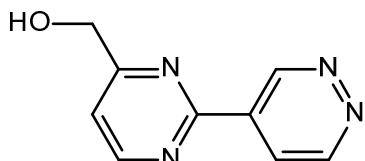
1H RMN (400 MHz, D₂O) 9.82-9.88 (m, 1H) 9.28-9.32 (m, 1H) 8.98 (s, 2H) 8.42-8.44 (m, 1H) 2.98-3.02 (m, 6H).

Ejemplo 25: Preparación de *N*-metil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxamida

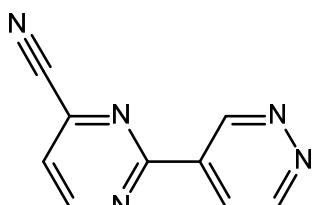


Una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxilato de metilo (0.02 g) y metilamina en metanol (solución 2 M, 0.2 mL) en un vial sellado se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener *N*-metil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-carboxamida como un sólido café.

1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 10.05-10.20 (m, 1H) 9.40-9.45 (m, 1H) 9.27-9.39 (m, 2H) 8.66 (dd, 1H) 2.99 (s, 3H).

Ejemplo 26: Preparación de (2-piridazin-4-ilpirimidin-4-il)metanol

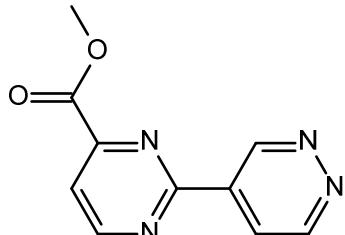
Paso 1: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirimidino-4-carbonitrilo



Una solución de 2-cloropirimidino-4-carbonitrilo (4.89 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. A esta se añadió tributil(piridazin-4-il)estannano (12.9 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4.06 g) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y se extrajo con más acetato de etilo (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se cromatografiaron en sílice eluyendo con un 20-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener 2-piridazin-4-ilpirimidino-4-carbonitrilo como un sólido café.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.17 (dd, 1H) 9.46 (dd, 1H) 9.09-9.20 (m, 1H) 8.36-8.53 (m, 1H) 7.72 (d, 1H).

Paso 2: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirimidino-4-carboxilato de metilo



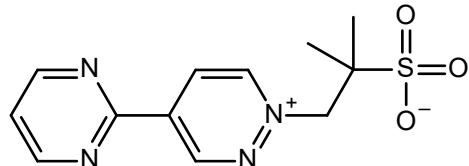
A una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidino-4-carbonitrilo (2.7 g) en metanol (27 mL) se añadió una solución de hidróxido de potasio (0.55 g) en agua (27 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 90 minutos, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético hasta pH 3. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 2-piridazin-4-ilpirimidino-4-carboxilato de metilo como un sólido café.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) 10.24 (s, 1H) 9.44 (dd, 1H) 9.17 (d, 1H) 8.53 (dd, 1H) 8.06 (d, 1H) 4.11 (s, 3H).

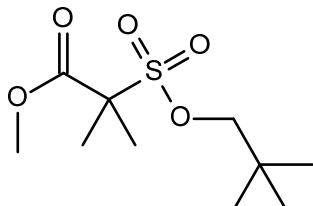
Paso 3: Preparación de (2-piridazin-4-ilpirimidin-4-il)metanol

A una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidino-4-carboxilato de metilo (0.05 g) en metanol (0.5 mL) en una atmósfera de nitrógeno se añadió borohidruro de sodio (0.018 g) lentamente, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con un 10% de isopropanol en cloroformo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se cromatografiaron en sílice eluyendo con un 20-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener (2-piridazin-4-ilpirimidin-4-il)metanol como un sólido amarillo.

1H RMN (400MHz, d₆-DMSO) 10.00 (s, 1H) 9.45 (d, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.40-8.44 (m, 1H) 7.68 (d, 1H) 4.70 (d, 2H).

Ejemplo 27: Preparación de 2-metil-1-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-2-sulfonato A114

Paso 1: Preparación de 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)2-metilpropanoato de metilo

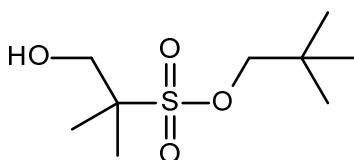


5

A hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.392 g), en una atmósfera de nitrógeno y enfriado en un baño de hielo, se añadió tetrahidrofurano (22.3 mL) seguido por una solución de (2,2-dimetilpropoxisulfonil)acetato de metilo (1 g) en tetrahidrofurano (8.92 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 minutos y a continuación se añadió yodometano (0.694 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)-2-metilpropanoato de metilo como un líquido amarillo.

15 1H RMN (400MHz, CDCl₃) 3.95 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 1.71 (s, 6H) 0.98 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 1-hidroxi-2-metilpropano-2-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

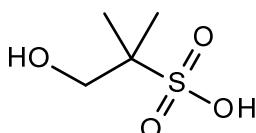


20

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano, 6.62 mL) gota a gota a una solución enfriada (baño de hielo) de 2-(2,2-dimetilpropoxisulfonil)-2-metilpropanoato de metilo (0.668 g) en diclorometano (79.4 mL) en una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió propan-2-ol (7.94 mL) a la mezcla de reacción, se siguió agitando a 0 °C durante una hora más y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se cromatógrafió en sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en hexanos para obtener 1-hidroxi-2-metilpropano-2-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo como un líquido incoloro transparente.

30 1H RMN (400MHz, CDCl₃) 3.94 (s, 2H) 3.80 (d, 2H) 2.53 (t, 1H) 1.46 (s, 6H) 1.00 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de ácido 1-hidroxi-2-metilpropano-2-sulfónico



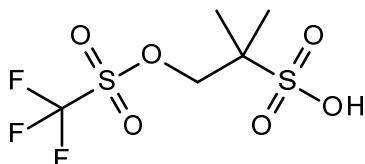
35

Una mezcla de 1-hidroxi-2-metilpropano-2-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo (0.393 g) y ácido clorhídrico acuoso 6 M (14.0 mL) se calentó hasta 95 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Al residuo se añadió acetonitrilo, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener ácido 1-hidroxi-2-metilpropano-2-sulfónico como una goma incolora.

40

1H RMN (400MHz, D₂O) 3.93-3.86 (m, 2H) 1.15-1.08 (m, 6H).

Paso 4: Preparación de 2-metil-1-(trifluorometilsulfoniloxi)propano-2-sulfonato



5 Una mezcla de 2,6-dimetilpiridina (0.278 g) y ácido 1-hidroxi-2-metilpropano-2-sulfónico (0.200 g) en diclorometano (2.33 mL) se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (0.403 g), la mezcla de reacción se agitó en frío durante 15 minutos y a continuación se permitió que se calentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener 2-metil-1-(trifluorometilsulfoniloxi)propano-2-sulfonato como una goma marrón.

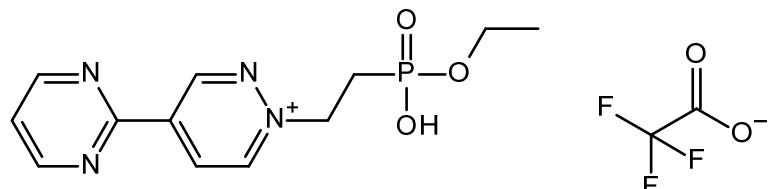
10 1H RMN (400MHz, CDCl₃) 4.09 (s, 2H) 1.77 (s, 6H).

15 Paso 5: Preparación de 2-metil-1-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-2-sulfonato A114

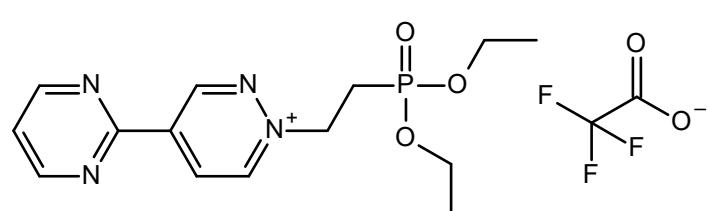
20 Una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.040 g), 2-metil-1-(trifluorometilsulfoniloxi)propano-2-sulfonato (0.072 g) y 1,4-dioxano (2.0 mL) se calentó hasta 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 2-metil-1-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-2-sulfonato A114 como un sólido blanco.

25 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.17-10.12 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.97 (d, 2H) 7.61 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.37 (s, 6H).

25 Ejemplo 28: Preparación de etoxi-[2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etil]fosfinato A113



30 Paso 1: Preparación de 1-(2-dietoxifosforiletil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io A124



35 A una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.5 g) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 1-bromo-2-dietoxifosforiletano (0.929 g). La mezcla se calentó a refluo durante 24 horas. La reacción se concentró y el residuo se lavó con acetato de etilo y acetona. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (estuvo presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 1-(2-dietoxifosforiletil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io, A124.

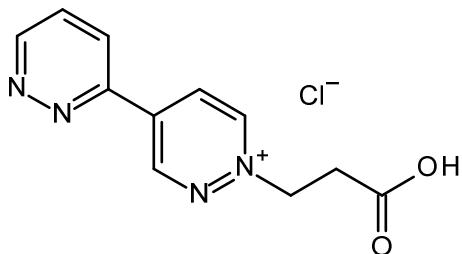
40 1H RMN (400MHz, D₂O) 10.26 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.11-5.23 (m, 2H) 4.03-4.15 (m, 4H) 2.84 (dt, 2H) 1.21 (t, 6H).

45 Paso 2: Preparación de etoxi-[2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etil]fosfinato A113

Una mezcla de 1-(2-dietoxifosforiletil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io (0.2 g) en ácido clorhídrico acuoso 2 M (4 mL) se calentó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener etoxi-[2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etil]fosfinato, A113.

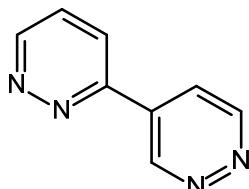
1H RMN (400MHz, D₂O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.06 (dt, 2H) 3.85 (quin, 2H) 2.44-2.53 (m, 2H) 1.13 (t, 3H).

5 **Ejemplo 29: Preparación de cloruro del ácido 3-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A138**



Paso 1: Preparación de 3-piridazin-4-ilpiridazina

10



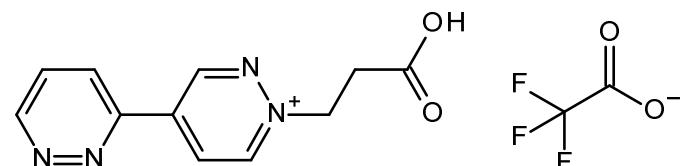
En un vial para microondas, en una atmósfera de nitrógeno, se colocaron tributil(piridazin-4-il)estannano (0.697g), 3-bromopiridazina (0.25 g), paladio (0) tetrakis(trifenilfosfina) (0.185 g) y 1,4-dioxano (7.86 mL) y se calentó 140 °C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y purificó en sílice utilizando un gradiente de un 0% a un 50% de acetonitrilo en diclorometano para obtener 3-piridazin-4-ilpiridazina como un sólido naranja.

15

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9.94-9.89 (m, 1H) 9.42 (dd, 1H) 9.35 (dd, 1H) 8.24 (dd, 1H) 8.09 (dd, 1H) 7.79-7.72 (m, 1H).

20

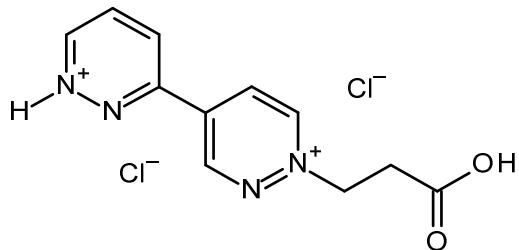
Paso 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A182



25 Se calentó una mezcla de 3-piridazin-4-ilpiridazina (0.25 g), agua (15 mL) y ácido 3-bromopropanoico (0.363 g) a 100 °C durante 25 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el diluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico, A182.

30 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (ausente un protón de CO₂H).

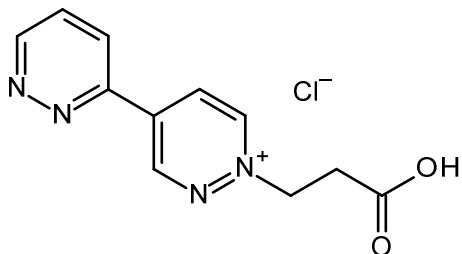
Paso 3: Preparación de dicloruro del ácido 3-(4-piridazin-1-io-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A234



5 Se agitó una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico (6.56 g) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (114 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y se liofilizó. El sólido amarillo vítreo resultante se agitó en acetona (105 mL) durante toda la noche. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con más acetona y se secó al vacío para obtener dicloruro del ácido 3-(4-piridazin-1-io-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico, A234, como un sólido beige.

10 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.36 (d a, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48-8.56 (m, 1H) 7.92-8.07 (m, 1H) 4.98-5.20 (m, 2H) 3.18-3.32 (m, 2H) (ausente un protón de CO_2H)

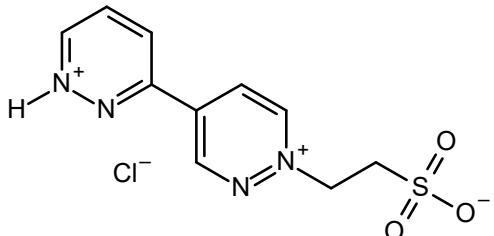
Paso 4: Preparación de cloruro del ácido 3-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A138



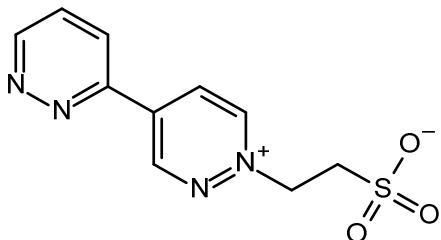
15 Se calentó una mezcla de dicloruro del ácido 3-(4-piridazin-1-io-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico (0.541 g) y 2-propanol (10 mL) a 90 °C. Se añadió gota a gota agua hasta que se obtuvo una solución transparente, esto requirió ~0.8 mL. A esto se añadió más 2-propanol caliente (10 mL) y se dejó que la solución enfriara. El precipitado se separó por filtración y se lavó con 2-propanol frío y acetona y se secó al vacío para obtener cloruro del ácido 3-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico, A138, como un sólido beige.

20 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.12-9.08 (m, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (ausente un protón de CO_2H)

25 **EJEMPLO 30: Preparación de cloruro de 2-(4-piridazin-1-io-3-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A213**



Paso 1: Preparación de 2-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A5



Se calentó una mezcla de 3-piridazin-4-ilpiridazina (0.41 g), ácido 2-bromoetanosulfonato sódico (0.656 g) y agua (7.78 mL) a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato como un sólido amarillo.

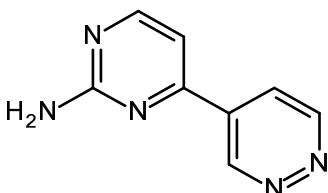
1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.15 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.33 (dd, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.52 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.32-5.19 (m, 2H) 3.73-3.65 (m, 2H)

Paso 2: Preparación de cloruro de 2-(4-piridazin-1-io-3-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato A213

Se agitó una solución de 2-(4-piridazin-3-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato (0.2 g) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y se liofilizó para obtener cloruro de 2-(4-piridazin-1-io-3-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato como un sólido de color crema vítreo.

1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.13 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.35 (dd, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.57 (dd, 1H) 8.05 (dd, 1H) 5.27-5.21 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) (ausente un protón de NH)

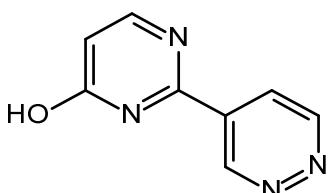
Ejemplo 31: Preparación de 4-piridazin-4-ilpirimidin-2-amina



En un vial para microondas, en una atmósfera de nitrógeno, se colocaron tributil(piridazin-4-il)estannano (3.42 g), 4-piridazin-4-ilpirimidin-2-amina (0.727 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.892 g), N,N-diisopropiletilamina (1.35 mL) y 1,4-dioxano (38.6 mL) y se calentó hasta 140 °C en el microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en sílice utilizando un gradiente de un 0% a un 70% de acetonitrilo en diclorometano para obtener 4-piridazin-4-ilpirimidin-2-amina como un sólido beige.

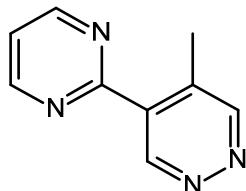
1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 9.82 (dd, 1H) 9.41 (dd, 1H) 8.47 (d, 1H) 8.22 (dd, 1H) 7.38 (d, 1H) 6.98 (s a, 2H)

Ejemplo 32: Preparación de 2-piridazin-4-ilpirimidin-4-ol



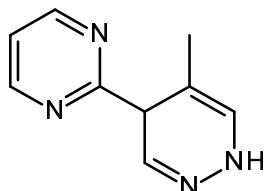
A una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidin-4-amina (0.1 g) y ácido acético (1 mL) se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0.12 g) en agua (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se lavó con agua y éter *t*-butílico para obtener 2-piridazin-4-ilpirimidin-4-ol.

1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 12.39-13.52 (m, 1H) 9.82-9.86 (m, 1H) 9.46 (d, 1H) 8.37 (d, 1H) 8.30 (d, 1H) 6.64 (d, 1H)

Ejemplo 33: Preparación de 4-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazina

5

Paso 1: Preparación de 2-(5-metil-1,4-dihidropiridazin-4-il)pyrimidina

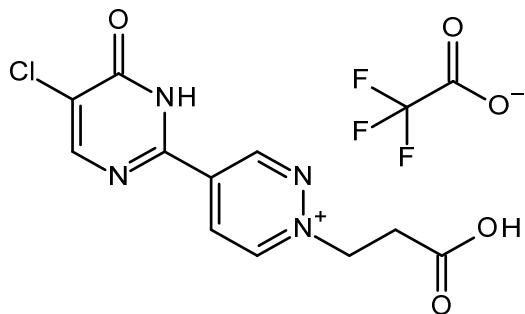


- 10 Una solución de 2-pirimidin-4-ilpirimidina (2 g) en tetrahidrofurano (20 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta 0 °C y a esto se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 8.4 mL). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de amonio acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró para obtener 2-(5-metil-1,4-dihidropiridazin-4-il)pirimidina cruda, que se utilizó sin una purificación adicional.
- 15

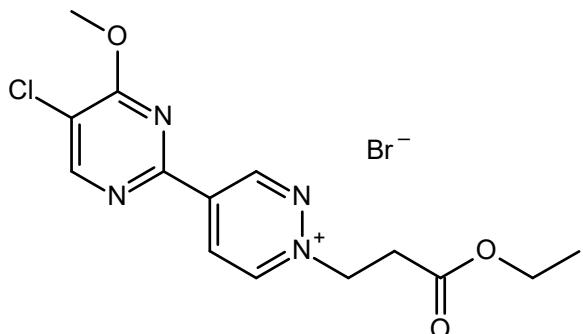
Paso 2: Preparación de 4-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazina

- 20 A una solución de 2-(5-metil-1,2-dihidropiridazin-4-il)pirimidina (1 g) en diclorometano (20 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (2.61 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó en sílice utilizando un 20% de metanol en diclorometano como eluyente. El sólido resultante se purificó con acetato de etilo para obtener 4-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazina.

25 1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 9.54 (m, 1H) 9.28-9.31 (m, 1H) 9.02-9.07 (m, 2H) 7.60-7.68 (m, 1H) 2.62 (s, 3H)

Ejemplo 34: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-[4-(5-cloro-6-oxo-1*H*-pirimidin-2-il)piridazin-1-ilo]propanoico A161

Paso 1: Preparación de bromuro de 3-[4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoato de etilo



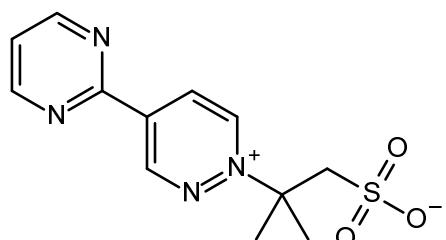
A una mezcla de 5-cloro-4-metoxi-2-piridazin-4-ilpirimidina (0.4 g) en acetonitrilo (4 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-bromopropanoato de etilo (0.346 mL). La mezcla se calentó a 60 °C durante 48 horas y se concentró para obtener bromuro de 3-[4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoato de etilo crudo, que se utilizó sin una purificación adicional.

Paso 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-[4-(5-cloro-6-oxo-1*H*-pirimidin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoico A161

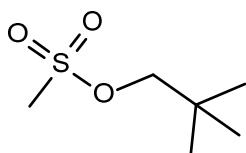
Una mezcla de 3-[4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoato de etilo (0.88 g) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (8.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-[4-(5-cloro-6-oxo-1*H*-pirimidin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoico.

1H RMN (400 MHz, D₂O) 9.95 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (ausentes un protón de NH y un protón de CO₂H)

Ejemplo 35: Preparación de 2-metil-2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato A184



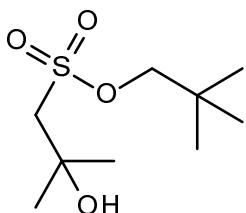
Paso 1: Preparación de metanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo



Se enfrió una solución de trietilamina (8.1 mL) y 2,2-dimetilpropan-1-ol (2.3 g) en diclorometano (40 mL) hasta 0°C en un baño de hielo/acetona. A esto se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2.2 mL). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 2 horas y se lavó con cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se concentró y el residuo se disolvió en éter. La solución etérica se pasó a través de un tapón de sílice eluyendo con más éter. La concentración del filtrado etérico proporcionó metanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo como un líquido amarillo claro.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 3.90-3.85 (m, 2H) 3.01 (s, 3H) 1.00 (s, 9H)

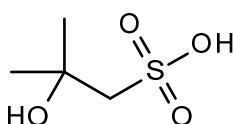
Paso 2: Preparación de 2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo



Se enfrió una solución de metanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo (1.75 g) en tetrahidrofurano (22.1 mL) hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadió gota a gota *n*-butillitio (2.5 mol/L en hexano, 5.1 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta -30 °C a lo largo de 2 horas y se añadió acetona (7.73 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas más. La reacción se desactivó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en isohexano para obtener 2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo como un líquido incoloro.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 3.90 (s, 2H) 3.32 (s, 2H) 2.79 (s a, 1H) 1.44 (s, 6H) 0.99 (s, 9H)

Paso 3: Preparación de ácido 2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfónico



Se calentó una mezcla de 2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo (1.84 g) y ácido clorhídrico acuoso 6 M (32.8 mL) a 95 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se liofilizó durante toda la noche para obtener ácido 2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfónico como un sólido blanquecino.

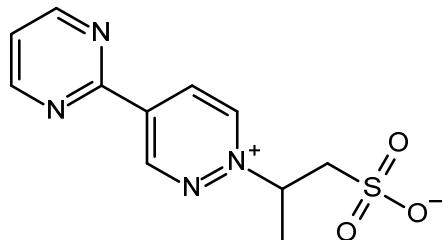
1H RMN (400 MHz, D₂O) 2.99 (s, 2H) 1.24 (s, 6H) (ausentes un protón de OH y un protón de SO₃H)

Paso 4: Preparación de 2-metil-2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato A184

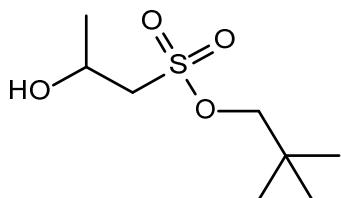
Se enfrió una mezcla de 2-pirimidin-4-ilpirimidina (0.507 g) en acetonitrilo seco (32.1 mL) en un baño de hielo. A esto se añadió 1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0.663 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esto se añadió trifenilfosfina (1.68 g) y una solución de ácido 2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfónico (0.741 g) en acetonitrilo seco (0.5 mL) seguidos de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (1.26 mL, 1.30 g). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 80 °C durante 144 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano y la fase acuosa se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2-metil-2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato como un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 10.41-10.35 (m, 1H) 10.05-9.99 (m, 1H) 9.31 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 3.67 (s, 2H) 2.10 (s, 6H)

Ejemplo 36: Preparación de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato A181



Paso 1: Preparación de 2-hidroxipropano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo

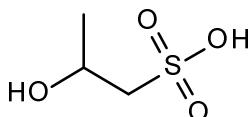


5 Se enfrió una solución de metanosulfonato de 2,2-dimetilpropilo (2 g) en tetrahidrofurano (25 mL) hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota *n*-butillitio (2.5 mol/L en hexano, 5.8 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta -30 °C durante 1 hora y se añadió acetaldehído (6.8 mL).

10 La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 horas más. La reacción se desactivó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en isohexano para obtener 2-hidroxipropano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo como un líquido amarillo.

15 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4.47-4.34 (m, 1H) 3.96-3.87 (m, 2H) 3.25-3.17 (m, 2H) 3.01 (s a, 1H) 1.34 (d, 3H) 1.00 (s, 9H)

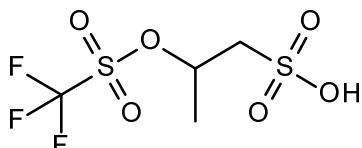
Paso 2: Preparación de ácido 2-hidroxipropano-1-sulfónico



20 Se calentó una mezcla de 2-hidroxipropano-1-sulfonato de 2,2-dimetilpropilo (1.35 g) y ácido clorhídrico acuoso 6 M (32.8 mL) a 95 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se liofilizó durante toda la noche para obtener ácido 2-hidroxipropano-1-sulfónico como un sólido marrón.

25 1H RMN (400 MHz, D₂O) 4.17-4.06 (m, 1H) 2.99-2.85 (m, 2H) 1.16 (d, 3H) (ausentes un protón de OH y un protón de SO₃H)

Paso 3: Preparación de ácido 2-(trifluorometilsulfoniloxi)propano-1-sulfónico



30 A una mezcla de ácido 2-hidroxipropano-1-sulfónico (0.2 g) en diclorometano (2.57 mL) se añadió 2,6-dimetilpiridina (0.33 mL) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (0.264 mL) y se siguió agitando esta temperatura durante 15 minutos. Se retiró el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para obtener ácido 2-(trifluorometilsulfoniloxi)propano-1-sulfónico como una goma marrón, -50% de pureza. El producto se utilizó inmediatamente en relaciones posteriores sin una purificación adicional.

40 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) únicamente picos del producto 5.57-5.41 (m, 1H) 4.18-3.98 (m, 1H) 3.58-3.35 (m, 1H) 1.76-1.65 (m, 3H) (ausente un protón de SO₃H)

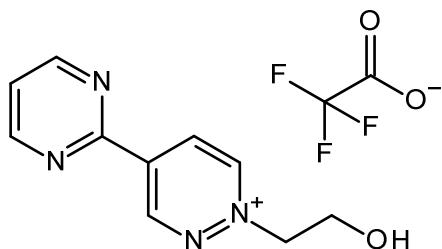
Paso 4: Preparación de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato A181

45 Se calentó una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.15 g), 2-(trifluorometilsulfoniloxi)propano-1-sulfonato (0.55 g) y 1,4-dioxano (7.8 mL) a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano y la fase acuosa se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propano-1-sulfonato como un sólido amarillo.

1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 10.43-10.37 (m, 1H) 9.93 (dd, 1H) 9.34 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.66-5.53 (m,

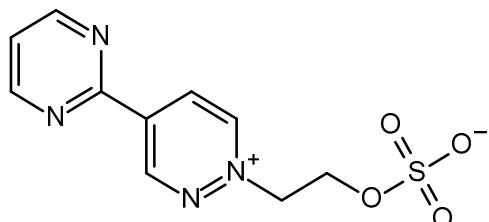
1H) 3.66 (dd, 1H) 3.43 (dd, 1H) 1.83 (d, 3H)

Ejemplo 37: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanol A195



5

Paso 1: Preparación de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etilsulfato A194



10

Se agitó una mezcla de 2-pirimidazin-4-ilpirimidina (0.2 g), 1,2-dicloroetano (3.8 mL) y 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatiolano (0.198 g) a temperatura ambiente durante 22 horas. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con diclorometano para obtener una mezcla de regiosómeros. Esta mezcla se purificó con agua y se filtró para obtener 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etilsulfato como un sólido gris pálido.

15

1H RMN (400 MHz, D_2O) 10.28 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.29 (dd, 1H) 9.07 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.18-5.28 (m, 2H) 4.62-4.72 (m, 2H)

20

Paso 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanol A195

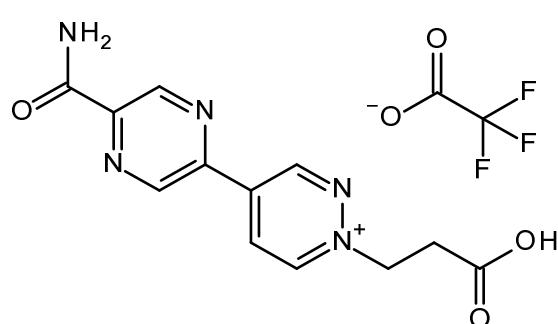
25

Se calentó una mezcla de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etilsulfato (0.25 g, mezcla de regiosómeros) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 mL) a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, lavó con ciclohexano y éter *tert*-butil metílico y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanol.

30

1H RMN (400 MHz, D_2O) 10.25 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 4.94-5.08 (m, 2H) 4.17-4.22 (m, 2H)

Ejemplo 38: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 3-[4-(5-carbamoilpirazin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoico A202



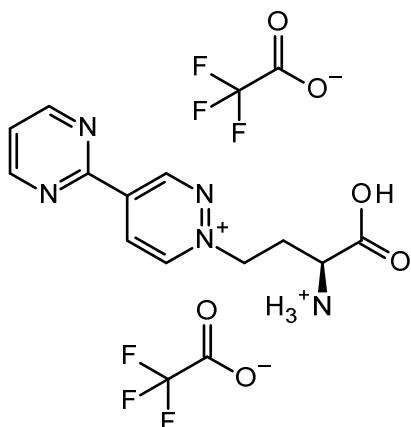
35

Se agitó una mezcla de bromuro de 3-[4-(5-cianopirazin-2-il)piridazin-1-io-1-il]propanoato de etilo (0.33 g) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 mL) a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con ciclohexano y éter *tert*-butil metílico y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de ácido 3-[4-(5-carbamoilpirazin-2-il)piridazin-1-io-

1-[[propanoico.

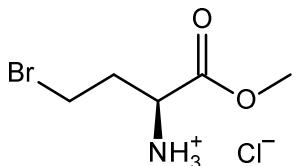
1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.18 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.51 (d, 1H) 9.43 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (ausentes dos protones de NH y un protón de CO₂H)

5 **Ejemplo 39: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1*S*)-1-carboxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio A201**



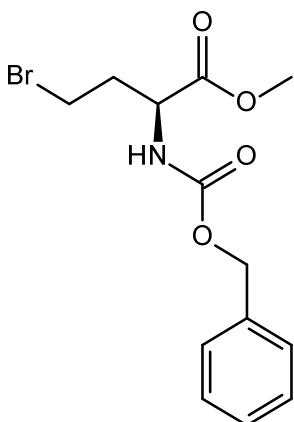
10

Paso 1: Preparación de cloruro de [(1*S*)-3-bromo-1-metoxicarbonilpropil]amonio



15 A una mezcla de ácido (2*S*)-2-amino-4-bromobutanoico (0.2 g) en metanol seco (4 mL) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0.392 g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró para obtener cloruro de [(1*S*)-3-bromo-1-metoxicarbonilpropil]amonio como una goma naranja, que se utilizó sin una purificación adicional.

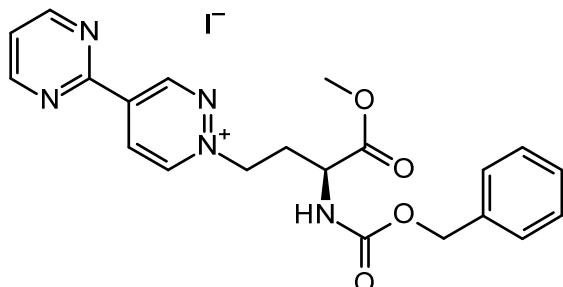
20 Paso 2: Preparación de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-bromobutanoato de metilo



25 Se agitó cloruro de [(1*S*)-3-bromo-1-metoxicarbonilpropil]amonio en diclorometano (4 mL) y se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio (0.28 g) en agua (4 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió carbonato de bencilo (0.225 g). La masa de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y purificaron en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 100% de acetato de etilo en ciclohexano para obtener (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-bromobutanoato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.30-7.40 (m, 5H) 5.37-5.43 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.42-3.46 (m, 2H) 2.25-2.49 (m, 2H)

- 5 Paso 3: Preparación de yoduro de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoato de metilo



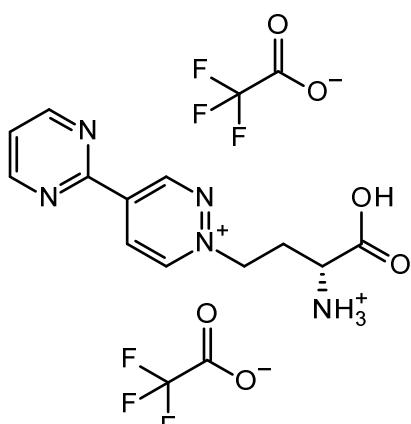
- 10 A una solución de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-bromobutanoato de metilo (0.1 g) en acetona seca (2 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió yoduro de sodio (0.054 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A esto se añadió 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.048 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el yoduro de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoato de metilo se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

- 15 Paso 4: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1*S*)-1-carboxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio A201

- 20 Se calentó una mezcla de yoduro de (2*S*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butanoato de metilo (0.5 g) y ácido clorhídrico concentrado (4.9 mL) a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase acuosa se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de [(1*S*)-1-carboxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio.

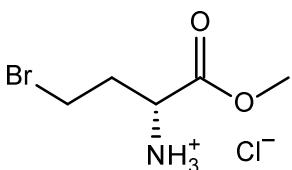
- 25 ¹H RMN (400 MHz, D₂O) 10.26 (d, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.17 (t, 2H) 4.09 (dd, 1H) 2.76-2.79 (m, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO₂H)

Ejemplo 40: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1*R*)-1-carboxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio A207



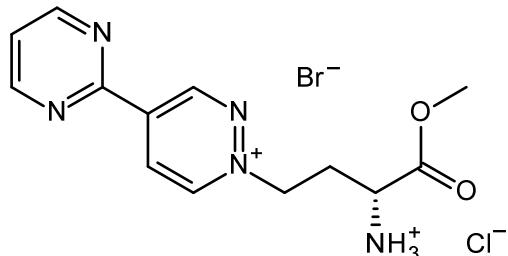
30

Paso 1: Preparación de cloruro de [(1*R*)-3-bromo-1-metoxicarbonilpropil]amonio



5 A una mezcla de bromuro de [(*1R*)-3-bromo-1-carboxipropil]amonio (0.1 g) en metanol seco (2 mL) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0.083 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró para obtener cloruro de [(*1S*)-3-bromo-1-metoxicarbonilpropil]amonio crudo como un sólido amarillo, que se utilizó sin una purificación adicional.

Paso 2: Preparación de bromuro cloruro de [(*1R*)-1-metoxicarbonil-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio



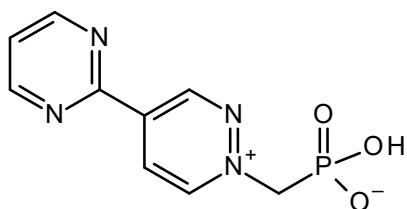
10 A una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.1 g) en acetonitrilo (3.16 mL) se añadió cloruro de [(*1R*)-3-bromo-1-metoxicarbonilpropil]amonio (0.16 g). La mezcla se calentó a reflamo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener bromuro de [(*1R*)-1-metoxicarbonil-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio crudo como una goma marrón oscuro, que se utilizó sin una purificación adicional.

15 15 Paso 3: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(*1R*)-1-carboxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio A207

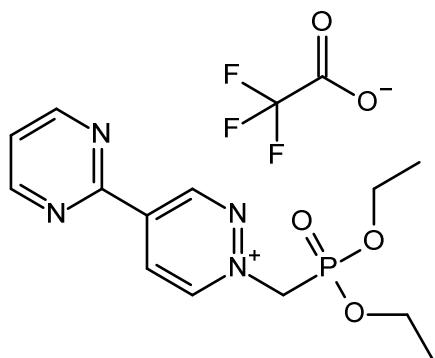
20 Se calentó una mezcla de bromuro de [(*1R*)-1-metoxicarbonil-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio (0.5 g) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (7.29 mL) a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de [(*1R*)-1-carboxi-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propil]amonio.

25 25 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.22 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 4.17 (dd, 1H) 2.69-2.85 (m, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO₂H)

Ejemplo 41: Preparación de hidroxi-[(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)metil]fosfinato A205



30 30 Paso 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(dietoxifosforilmetil)-4-pirimidin-2-il-piridazin-1-io A230



35 35 A una solución de dietoxifosforilmetanol (0.2 g) en diclorometano (3.57 mL) a -78°C, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.244 mL) y después trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (0.24 mL). La reacción se calentó lentamente hasta 0 °C durante 2 horas. A esta mezcla se añadió una solución de 2-piridazin-

4-ilpirimidina (0.188 g) en diclorometano (3.57 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua, se diluyó con etanol, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(dietetoxifosforilmetil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo como una goma marrón.

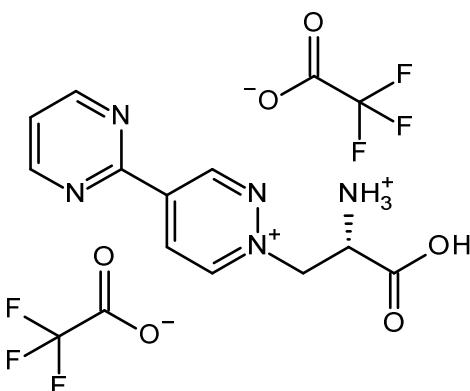
5 1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 10.39-10.35 (m, 1H) 10.01 (d, 1H) 9.47 (dd, 1H) 9.22 (d, 2H) 7.84 (t, 1H) 5.78 (d, 2H) 4.24-4.13 (m, 4H) 1.27 (t, 6H)

10 Paso 2: Preparación de hidroxi[(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)metil]fosfinato A205

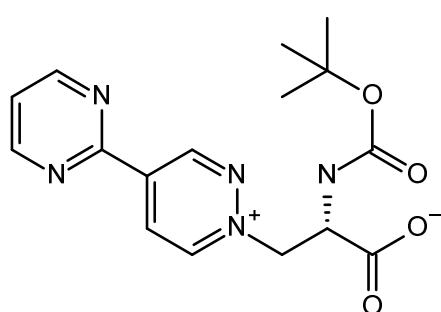
15 A una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(dietetoxifosforilmetil)-4-pirimidin-2-il-piridazin-1-ilo (0.17 g) en acetonitrilo seco (7.42 mL) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió bromo(trimetil)silano (0.049 mL). Después de agitar durante toda la noche, se añadió más bromo(trimetil)silano (0.049 mL). Después de agitar durante toda la noche se añadió de nuevo una porción final de bromo(trimetil)silano (0.049 mL). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se desactivó con agua y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener hidroxi-[(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)metil]fosfinato como un sólido blanquecino.

20 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.72-9.68 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (d, 2H) (ausente un protón de OH)

Ejemplo 42: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1S)-1-carboxi-2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)ethyl]amonio A208



25 Paso 1: Preparación de (2S)-2-(tert-butoxycarbonilamino)-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)propanoato



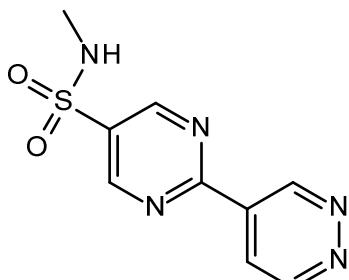
30 A una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.05 g) en acetonitrilo seco (1 mL) se añadió N-[(3S)-2-oxooctan-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0.071 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó (2S)-2-(tert-butoxycarbonilamino)-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)propanoato crudo, que se utilizó sin una purificación adicional.

35 Paso 2: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1S)-1-carboxi-2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)ethyl]amonio A208

40 Se agitó una mezcla de (2S)-2-(tert-butoxycarbonilamino)-3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)propanoato (0.4 g) y ácido clorhídrico acuoso 2 M (10 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de [(1S)-1-carboxi-2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)ethyl]amonio.

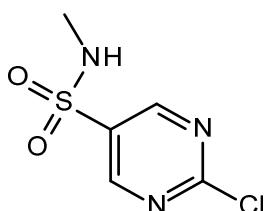
1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.26 (s, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.31-9.34 (m, 1H) 9.04 (dd, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.48 (d, 2H) 4.75 (t, 1H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO₂H)

5 **Ejemplo 43: Preparación de *N*-metil-2-piridazin-4-ilpirimidina-5-sulfonamida**



Paso 1: Preparación de 2-cloro-*N*-metilpirimidino-5-sulfonamida

10



Se enfrió una solución de cloruro de 2-cloropirimidino-5-sulfonilo (0.05 g) en tetrahidrofurano (1 mL) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió metanamina (2 M en tetrahidrofurano, 0.117 mL) y después *N,N*-diisopropiletilamina (0.065 mL). La reacción se agitó durante 20 minutos, se desactivó con agua enfriada con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para obtener 2-cloro-*N*-metilpirimidino-5-sulfonamida.

1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 9.10 (s, 2H) 7.96-8.00 (m, 1H) 2.54 (d, 3H)

20

Paso 2: Preparación de *N*-metil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-sulfonamida

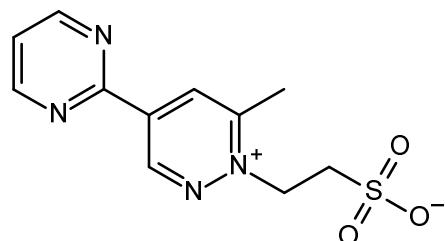
En un vial para microondas, en una atmósfera de nitrógeno, se colocaron tributil(piridazin-4-il)estannano (0.64 g), 2-cloro-*N*-metilpirimidino-5-sulfonamida (0.3 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.167 g) y 1,4-dioxano (4.5 mL) y se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y purificó con éter *tert*-butílico para obtener *N*-metil-2-piridazin-4-ilpirimidino-5-sulfonamida como un sólido negro.

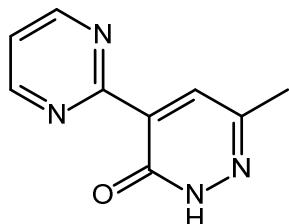
1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 10.03-10.04 (m, 1H) 9.53-9.54 (m, 1H) 9.35 (s, 2H) 8.49-8.51 (m, 1H) 8.04-8.05 (m, 1H) 2.58 (d, 3H)

30

Ejemplo 44: Preparación de 2-(6-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)etanosulfonato

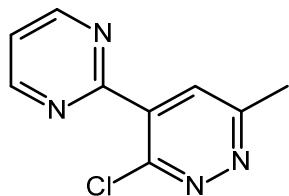
A212



Paso 1: Preparación de 3-metil-5-pirimidin-2-il-1*H*-piridazin-6-ona

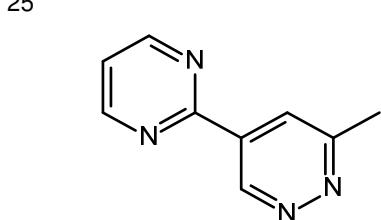
- 5 A una mezcla de 5-bromo-3-metil-1*H*-piridazin-6-ona (0.1 g) en 1,4-dioxano desgasificado (2 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron tributil(pirimidin-2-il)estannano (0.234 g), dicloropaladio trifenilfosfano (0.038 g) y yoduro cuproso (0.02 g) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 1,4-dioxano, se filtró, utilizando un filtro de jeringa, para separar el material insoluble y se purificó en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 10% de metanol en diclorometano para obtener 3-metil-5-pirimidin-2-il-1*H*-piridazin-6-ona como un sólido blanco.
- 10 ^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 12.90-13.20 (s a, 1H) 8.92-8.93 (m, 2H) 7.68 (s, 1H) 7.53-7.54 (m, 1H) 2.31 (s, 3H)

Paso 2: Preparación de 3-cloro-6-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina



- 15 Se calentó una mezcla de 3-metil-5-pirimidin-2-il-1*H*-piridazin-6-ona (1.93 g) y oxicloruro de fósforo (1.93 mL) a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, se vertió sobre hielo y se basificó con una solución fría de bicarbonato de sodio acuoso hasta pH 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 mL), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 3-cloro-6-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina.
- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.94-8.95 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.42-7.44 (m, 1H) 2.80 (s, 3H)

Paso 3: Preparación de 3-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazina



- 25 Se añadió trietilamina (1.32 mL) a una solución de 3-cloro-6-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazina (1.5 g) en una mezcla de etanol (40 mL) y acetato de etilo (10 mL). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno y se añadió paladio al 10% sobre carbón (0.2 g). Esta mezcla se hidrogenó con una atmósfera de hidrógeno en un globo durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió más catalizador (0.2 g) y se siguió hidrogenando durante 3 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (50 mL), se filtró a través de Celite y se lavó con etanol (2 x 40 mL). El filtrado se concentró y se purificó en sílice utilizando un gradiente de un 0 a un 10% de metanol en diclorometano para obtener 3-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazina como un sólido blanco.

30 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9.97 (d, 1H) 8.89 (d, 2H) 8.27 (d, 1H) 7.35-7.38 (m, 1H) 2.82 (s, 3H)

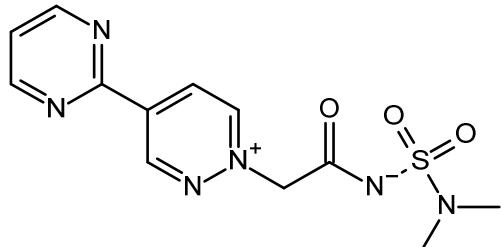
Paso 4: Preparación de 2-(6-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)etanosulfonato A212

- 40 Se calentó una mezcla de 3-metil-5-pirimidin-2-ilpiridazina (0.8 g) y 2-bromoetanosulfonato de sodio (1.078 g) en agua (16 mL) a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se lavó con éter *tert*-butílico y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2-(6-metil-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-ilo-1-il)etanosulfonato.

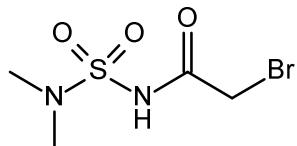
1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.00 (d, 1H) 9.08 (d, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) 3.12 (s, 3H)

Ejemplo 45: Preparación de dimetilsulfamoil-[2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)acetil]azanida A214

5



Paso 1: Preparación de 2-bromo-N-(dimetilsulfamoil)acetamida



10

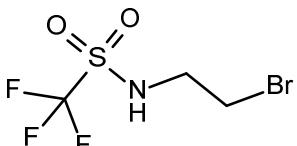
A una solución de dimetilsulfamida (0.5 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0.541 g) en diclorometano (19.9 mL) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (0.903 g). La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se repartió con ácido clorhídrico acuoso 0.5 M. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener 2-bromo-N-(dimetilsulfamoil)acetamida como un aceite amarillo pálido. El producto se utilizó sin una purificación adicional.

Paso 2: Preparación de dimetilsulfamoil-[2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)acetil]azanidea A214

20 A una solución de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.15 g) en acetonitrilo (10 mL) se añadió 2-bromo-N-(dimetilsulfamoil)acetamida (0.21 g) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 x 20 mL) para obtener dimetilsulfamoil-[2-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)acetil]azanida como un sólido verde claro.

25 1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 10.36 (s, 1H) 10.06-10.10 (m, 1H) 9.56-9.62 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 2H) 7.82-7.86 (m, 1H) 5.88-5.94 (m, 2H) 2.80-2.86 (m, 6H)

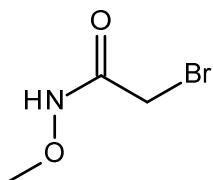
Ejemplo 46: Preparación de N-(2-bromoetil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida



30

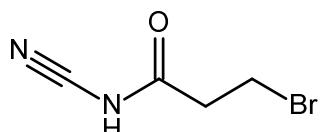
Se agitó una mezcla de bromuro de 2-bromometanamina (1 g) y *N,N*-diisopropyletilamina (1.42 g) en diclorometano (24.5 mL) a 0 °C hasta que la reacción se volvió homogénea. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1.55 g) y se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 M y éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua, ácido clorhídrico acuoso 1 M y salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar *N*-(2-bromoetil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida como un aceite amarillo pálido.

40 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5.44 (s. a., 1H) 3.71 (c, 2H) 3.53 (t, 2H).

Ejemplo 47: Preparación de 2-bromo-N-metoxiacetamida

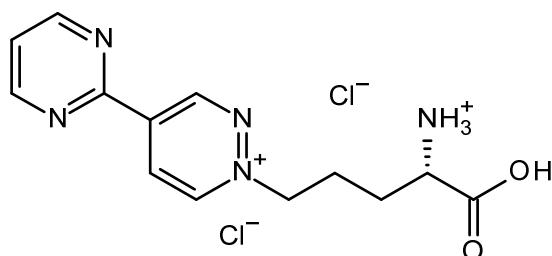
5 A una suspensión de clorhidrato de metoxiamina (0.248 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (2.29 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (0.5 g). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en sílice utilizando isohexano:acetato de etilo 2:1 para obtener 2-bromo-N-metoxiacetamida como un líquido amarillo pálido.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4.48 (s, 2H) 4.24-4.28 (m, 1H) 3.88-3.92 (m, 3H)

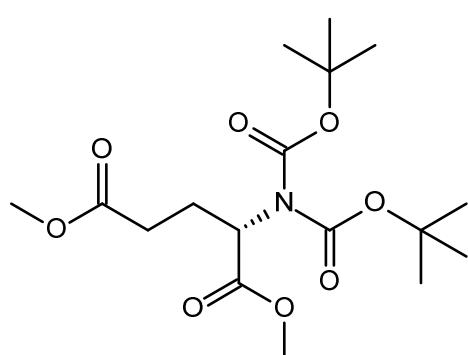
Ejemplo 48: Preparación de 3-bromo-N-cianopropanamida

15 A una solución agitada de cianamida (0.5 g) en agua (10 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C se añadió hidróxido de sodio (1.427 g). Después de 10 minutos a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-bromopropanoilo (1.27 mL) en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para obtener 3-bromo-N-cianopropanamida como un líquido amarillo pálido.

20 1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 12.40 (s a, 1H) 3.54-3.70 (m, 2H) 2.80-2.94 (m, 2H)

Ejemplo 49: Preparación de dicloruro de [(1*S*)-1-carboxi-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butil]amonio A211

25 Paso 1: Preparación de (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanodioato de dimetilo

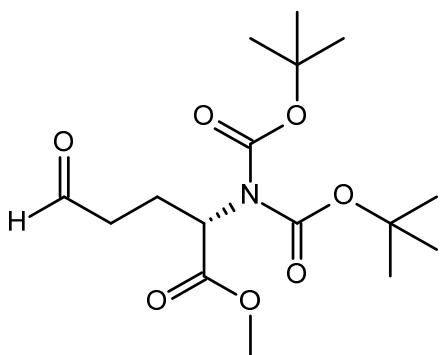


30 A una solución de (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pentanodioato (0.3 g) en acetonitrilo (6 mL), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió 4-dimetilaminopiridina (0.028 g). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió dicarbonato de di-

5 *tert*-butilo (0.264 g). Se permitió que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo (80 mL) y se extrajo con más acetato de etilo (80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso al 10%, después con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron en sílice utilizando acetato de etilo en ciclohexano para obtener (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanodioato de dimetilo como una goma incolora.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4.95 (dd, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 2.36-2.54 (m, 3H) 2.15-2.23 (m, 1H) 1.50 (s, 18H)

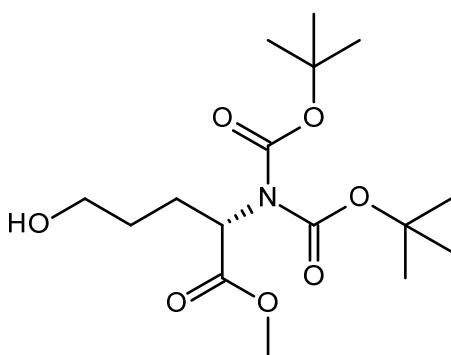
10 Paso 2: Preparación de (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoato de metilo



15 Se enfrió una solución de (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]pentanodioato de dimetilo (0.28 g) en éter dietílico (5.6 mL), en una atmósfera de nitrógeno, hasta -78 °C y se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 0.82 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, a continuación se desactivó con agua (0.094 mL) y se agitó durante 30 minutos más. Después de calentar hasta la temperatura ambiente se añadió sulfato de sodio sólido. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con éter *tert*-butílico y el filtrado se concentró para obtener (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoato de metilo.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.78 (s, 1H) 4.90 (dd, 1H) 3.73 (m, 3H) 2.45-2.66 (m, 3H) 2.11-2.28 (m, 1H) 1.42-1.63 (m, 18H)

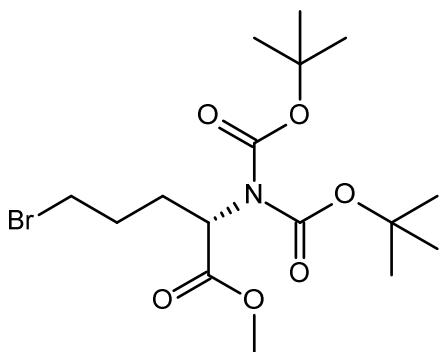
25 Paso 3: Preparación de (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentanoato de metilo



30 Se enfrió una solución de (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-oxopentanoato de metilo (0.2 g) en metanol seco (4 mL), en una atmósfera de nitrógeno, hasta 0 °C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (0.025 g) y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en sílice utilizando acetato de etilo en ciclohexano para obtener (2*S*)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentanoato de metilo como una goma incolora.

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4.90 (dd, 1H) 3.74-3.67 (m, 5H) 2.30-2.20 (m, 1H) 1.99-1.89 (m, 1H) 1.68-1.41 (s, 20H) (ausente un protón de OH)

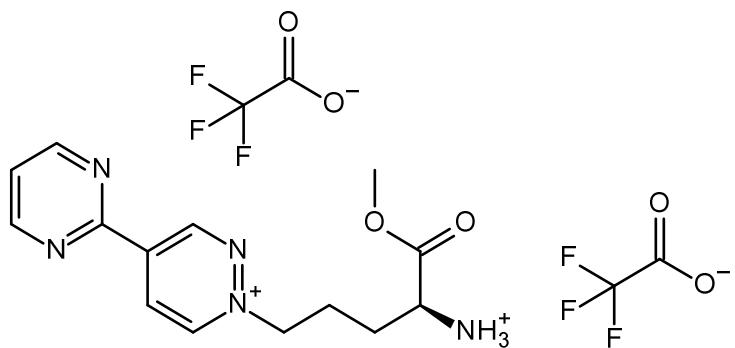
Paso 4: Preparación de (2S)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-bromopentanoato de metilo



5 Se enfrió una solución de (2S)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-hidroxipentanoato de metilo (4 g) en tetrahidrofurano seco (40 mL) hasta 0 °C y se añadió tetrabromuro de carbono (5.728 g). A esto se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (4.576 g) en tetrahidrofurano (40 mL). Se permitió que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó en sílice utilizando acetato de etilo en ciclohexano para obtener (2S)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-bromopentanoato de metilo.

10 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4.88 (dd, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.38-3.50 (m, 2H) 2.24-2.27 (m, 1H) 1.85-2.12 (m, 3H) 1.51 (s, 18H)

Paso 5: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1S)-1-metoxicarbonil-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butil]amonio



15 A una mezcla de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.4 g) en acetonitrilo (12.6 mL) se añadió (2S)-2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-bromopentanoato de metilo (1.141 g) y la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente lo que conlleva a la pérdida de los grupos protectores BOC) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de [(1S)-1-metoxicarbonil-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butil]amonio.

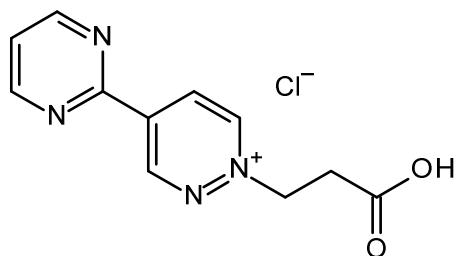
20 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.22 (d, 1H) 9.80-9.86 (m, 1H) 9.20-9.27 (m, 1H) 8.99-9.06 (m, 2H) 7.66-7.73 (m, 1H) 4.90-5.01 (m, 2H) 4.20 (t, 1H) 3.76-3.84 (m, 3H) 2.20-2.40 (m, 2H) 1.97-2.18 (m, 2H) (ausentes los protones de NH)

25 Paso 6: Preparación de dicloruro de [(1S)-1-carboxi-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butil]amonio A211

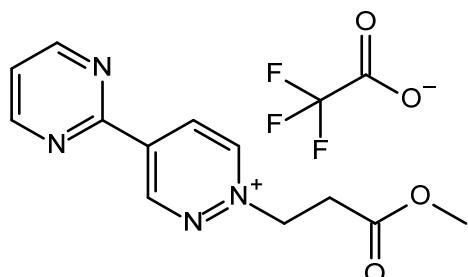
Se calentó una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de [(1S)-1-metoxicarbonil-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butil]amonio (0.1 g) y ácido clorhídrico acuoso 4 M (0.78 mL) a 60 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener dicloruro de [(1S)-1-carboxi-4-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)butil]amonio.

30 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.24 (dd, 1H) 9.87 (dd, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 4.99 (t, 2H) 4.08 (t, 1H) 2.23-2.44 (m, 2H) 2.00-2.16 (m, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO₂H)

35

Ejemplo 50: Preparación de cloruro del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A26

Paso 1: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo A54



5

Se calentó una mezcla de 3-bromopropanoato de metilo (1.58 g), 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.5 g) en acetonitrilo (31.6 mL) a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se repartió entre agua (10 mL) y diclorometano (20 mL). La fase acuosa se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo como una goma naranja.

15 ^1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.15 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (t, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.25 (t, 2H)

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 10.43-10.32 (m, 1H) 10.04 (d, 1H) 9.43 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.70 (s, 3H) 3.36-3.27 (m, 2H)

Paso 2: cloruro del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico A26

25 Se calentó una mezcla de 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoato de metilo (0.392 g) y ácido clorhídrico conc. (7.66 mL) a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó con acetona para obtener cloruro del ácido 3-(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)propanoico como un sólido beige.

30 ^1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (ausente un protón de CO₂H)

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 10.43-10.32 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36 (dd, 1H) 9.09 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.29-3.21 (m, 2H) (ausente un protón de CO₂H)

Ejemplo 51: Preparación de metoxi[(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)methyl]fosfinato A245

Paso 1: Preparación de trifluorometanosulfonato de dimetoxifosforilmetilo



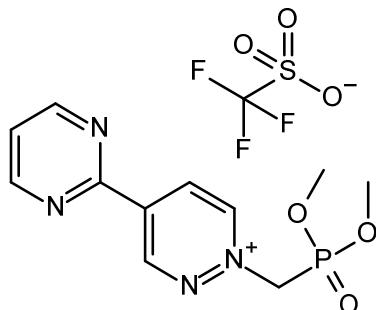
35

Se enfrió una solución de dimetoxifosforilmetanol (1 g) en diclorometano (20 mL) hasta -78 °C y se añadió 2,6-Lutidina (1.32 mL) y después trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (1.91 g). Se permitió que la mezcla de reacción resultante se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre

agua y se extrajo con diclorometano (50 mL). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener trifluorometanosulfonato de dimetoxifosforilmetilo como un líquido amarillo pálido.
 1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 4.82 (d, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.74 (s, 3H)

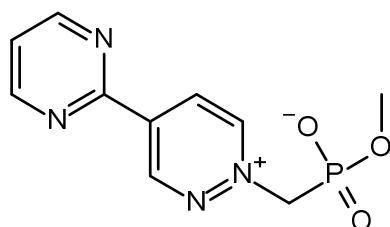
5

Paso 2: Preparación de trifluorometanosulfonato de 1-(dimetoxifosforilmetil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io A238



- 10 A una solución agitada de 2-piridazin-4-ilpirimidina (0.6 g) en acetonitrile (15 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de dimetoxifosforilmetilo (1.549 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se repartió entre agua (75 mL) y diclorometano (75 mL). La fase acuosa se lavó con más diclorometano (75 mL), se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase reversa utilizando agua al 100% water (nota: no se añadió ácido trifluoroacético) para obtener trifluorometanosulfonato de 1-(dimetoxifosforilmetil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io como un líquido marrón.
- 15 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.37 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.48-9.42 (m, 1H) 9.23-9.20 (m, 2H) 7.83 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.82-3.78 (m, 3H)

- 20 Paso 3: Preparación de metoxi[(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)metil]fosfinato A245



- 25 A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 1-(dimetoxifosforilmetil)-4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io (0.1 g) en diclorometano (10 mL) se añadió bromotrimetilsilano (0.097 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (25 mL) y se lavó con diclorometano (2 x 25 mL). La fase acuosa se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (está presente ácido trifluoroacético en el eluyente) para obtener metoxi[(4-pirimidin-2-ilpiridazin-1-io-1-il)metil]fosfinato como un sólido marrón claro.

- 30 1H RMN (400 MHz, D₂O) 10.19-10.15 (m, 1H) 9.73-9.69 (m, 1H) 9.25-9.20 (m, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.68-7.62 (m, 1H) 5.19 (d, 2H) 3.61 (d, 3H)

- 35 Se prepararon compuestos adicionales en la Tabla A (a continuación) mediante procedimientos análogos, a partir de los materiales de partida apropiados. El experto entenderá que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como una sal agronómicamente aceptable, un zwitterión o una sal agronómicamente aceptable de un zwitterión tal como se ha descrito anteriormente en la presente. Cuando se mencione, el contraión específico no se considera limitante, y el compuesto de Fórmula (I) se puede formar con cualquier contraión adecuado.

- 40 Los espectros de RMN contenidos en la presente se registraron en un Bruker AVANCE III HD de 400 MHz equipado con una sonda Bruker SMART a menos que se afirme lo contrario. Los desplazamientos químicos se expresan como ppm en campo más bajo que el TMS, con una referencia interna de TMS o las señales del disolvente residual. Se utilizan las siguientes multiplicidades para describir los picos: s = singulete, d = doblete, t = triplete, dd = doble doblete, d+ = doble triplete, c = cuadruplete, quin = quintuplete, m = multiplete. Adicionalmente, a. se utiliza para describir una señal ancha y ap. se utiliza para describir una multiplicidad aparente.
- 45

Se prepararon compuestos adicionales en la Tabla A mediante procedimientos análogos, a partir de los materiales de partida apropiados.

Tabla A - Datos físicos de los compuestos de la invención

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A1		(400MHz, D ₂ O) 10.19 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.27-5.18 (m, 2H) 3.71-3.63 (m, 2H)
A2		(400MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.84 (s, 2H) 3.79 (s, 3H)
A3		(400MHz, D ₂ O) 10.26 (s a, 1H) 9.94 (d a, 1H) 9.27-9.39 (m, 1H) 8.96-9.14 (m, 2H) 7.56-7.73 (m, 1H) 5.97 (s, 2H)
A4		(400MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 9.04 (d, 1H) 8.29 (dd, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A5		(400MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.33 (dd, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.52 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.32-5.19 (m, 2H) 3.73-3.65 (m, 2H)
A6		(400MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (quin, 2H)

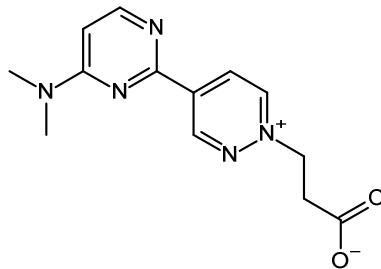
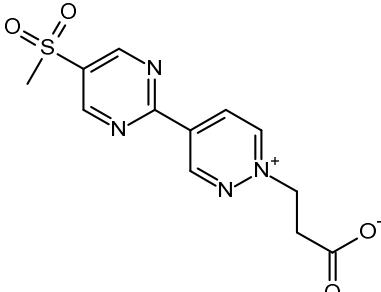
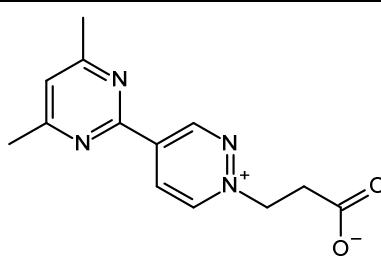
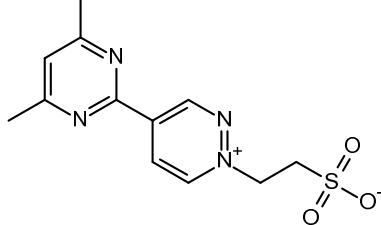
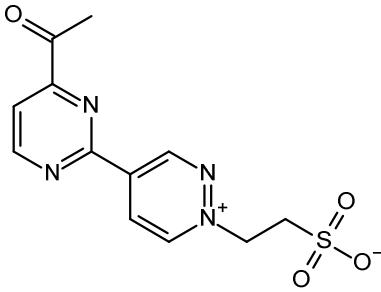
Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A12		(400MHz, D ₂ O) 9.86-9.95 (m, 2H) 8.90-9.00 (m, 3H) 8.35 (d a, 2H) 5.27 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) (ausente un protón de NH)
A13		(400MHz, D ₂ O) 10.28 (s, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.10 (d, 1H) 5.29 (t, 2H) 4.13 (s, 3H) 3.74 (t, 2H)
A14		(400MHz, D ₂ O) 10.19 (s, 1H) 9.78 (d, 1H) 9.14 (d, 1H) 8.74 (s, 2H) 5.24 (t, 2H) 4.06 (s, 3H) 3.71 (t, 2H)
A15		(400MHz, D ₂ O) 10.39 (s, 1H) 10.01 (s, 1H) 9.57 (s, 2H) 9.44 (s, 1H) 5.23-5.50 (m, 2H) 3.70-3.85 (m, 2H) 3.45 (s, 3H)
A16		(400 MHz, D ₂ O) 10.17 (d, 1H) 10.03 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.23 (d, 1H) 6.99 (d, 1H) 5.35 (m, 2H) 3.74 (m, 2H) 3.35 (s, 6H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A17		(400MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.05 (s, 2H) 5.26 (t, 2H) 3.70 (t, 2H)
A18		(400MHz, D ₂ O) 9.98 (d, 1H) 9.45 (d, 1H) 8.81 (dd, 1H) 8.37 (s, 2H) 5.06 (t, 2H) 3.56 (t, 2H) 3.12 (s, 6H)
A19		(400MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.96 (s, 2H) 5.25 (t, 2H) 3.69 (t, 2H)
A20		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.13 (dd, 1H) 8.29 (d, 1H) 6.83 (d, 1H) 5.31(m, 2H) 3.73(m, 2H) (ausentes dos protones de NH ₂ y un protón de SO ₃ H)
A21		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (s, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.86 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 5.31 (t, 2H) 3.74 (t, 2H) 2.66 (s, 3H)

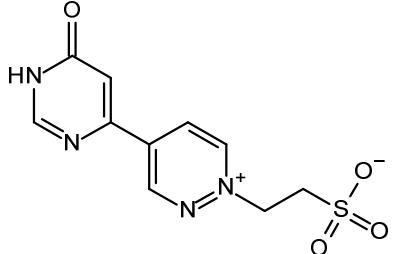
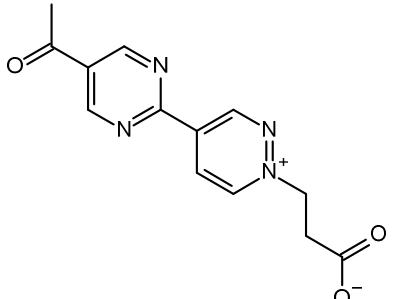
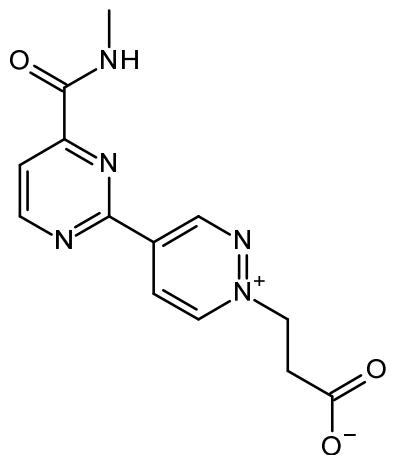
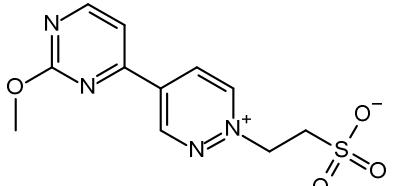
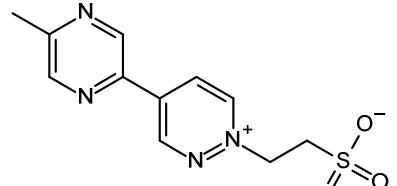
Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A22		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.90 (s, 2H) 5.25-5.31 (m, 2H) 3.69-3.77 (m, 2H) 2.44 (s, 3H)
A23		(400 MHz, D ₂ O) 10.30 (s, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.32 (d, 1H) 9.29 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)
A24		(400 MHz, D ₂ O) 10.31 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.33-9.38 (m, 3H) 5.26-5.31 (m, 2H) 3.69-3.73 (m, 2H)
A25		(400 MHz, D ₂ O) 10.35 (d, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.45 (m, 2H) 9.36 (m, 1H) 5.30-5.36 (m, 2H) 3.73 (m, 2H)
A26		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)

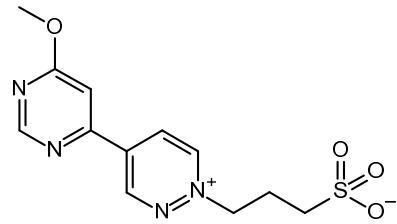
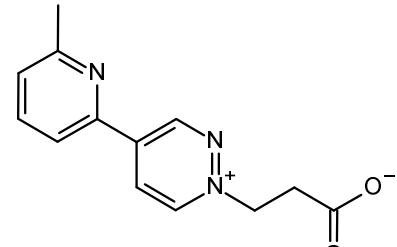
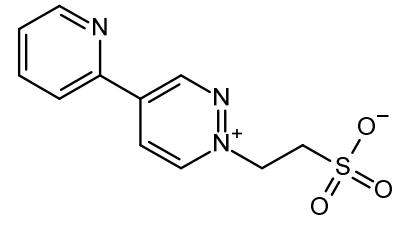
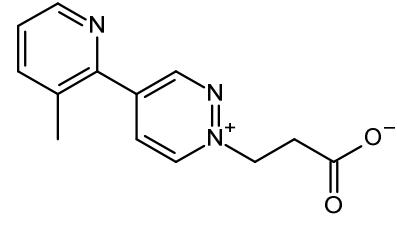
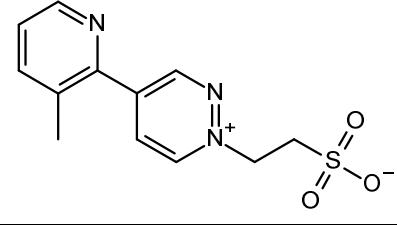
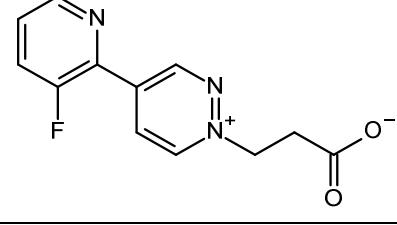
Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A27		(400 MHz, D ₂ O) 9.87-9.97 (m, 2H) 8.92-9.07 (m, 3H) 8.44-8.53 (m, 2H) 5.27 (t, 2H) 3.68 (dd, 2H) (ausente un protón de NH)
A28		(400MHz, CD ₃ OD) 10.32 (d, 1H) 10.13 (d, 1H) 9.56 (s, 1H) 9.42-9.35 (m, 1H) 9.23 (d, 1H) 8.61 (d, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.32-3.27 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A29		(400MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.87-8.82 (m, 1H) 8.76 (d, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A30		(400MHz, CD ₃ OD) 10.30-10.26 (m, 1H) 10.04-10.00 (m, 1H) 9.66-9.64 (m, 1H) 9.33-9.30 (m, 1H) 8.97-8.93 (m, 1H) 8.91-8.88 (m, 1H) 5.25-5.14 (m, 2H) 3.71-3.68 (m, 3H) 3.35-3.27 (m, 2H)
A31		(400MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.95 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.78 (s, 3H)
A32		(400MHz, D ₂ O) 10.26 (s, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 6.42 (s, 1H) 5.28 (t, 2H) 4.06 (s, 6H) 3.74 (t, 2H)

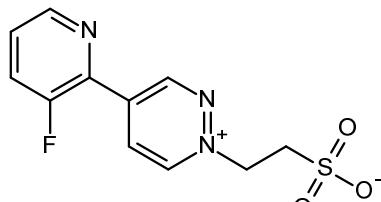
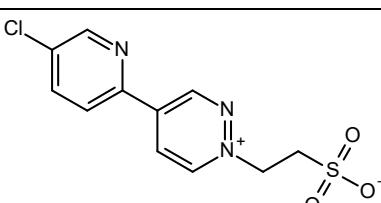
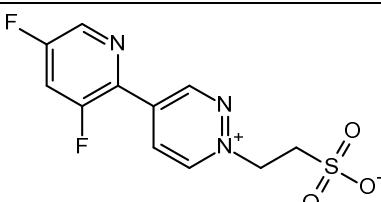
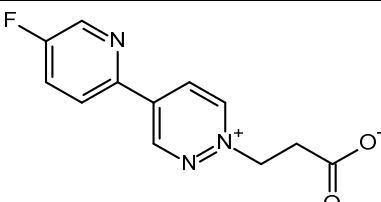
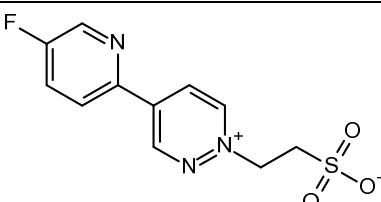
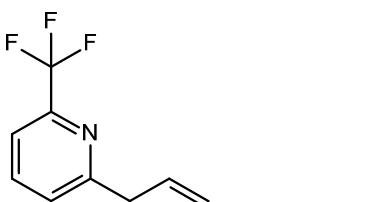
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A33		(400 MHz, D ₂ O) 10.34 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.54 (s, 2H) 9.37 (m, 1H) 5.25 (m, 2H) 4.02 (s, 3H) 3.70 (m, 2H)
A34		(400 MHz, D ₂ O) 10.20 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.10 (m, 1H) 8.76 (s, 2H) 5.30 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 2.10 (m, 1H) 1.20 (m, 2H) 0.95 (m, 2H)
A35		(400MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.42 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 5.28-5.19 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) 2.74 (s, 3H)
A36		(400MHz, D ₂ O) 10.15 (s, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.86 (s, 2H) 5.13 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) 2.40 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A37		(400MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.86 (d, 1H) 7.58 (d, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) 2.66 (s, 3H)
A38		(400MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.73 (s, 2H) 5.12 (t, 2H) 4.06 (s, 3H) 3.29 (t, 2H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A45		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (s, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.15 (d, 1H) 6.76 (d, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.20 (t, 2H) 3.16 (s, 6H)
A46		(400 MHz, D ₂ O) 10.33 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.54 (s, 2H) 9.40 (dd, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.43 (s, 3H) 3.32 (t, 2H)
A47		(400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.10 (m, 1H) 7.37 (s, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.51 (s, 6H)
A48		(400 MHz, D ₂ O) 10.13 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 7.27-7.42 (m, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) 2.52 (s, 6H)
A49		(400MHz, D ₂ O) 10.39 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.39-9.46 (m, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 5.30 (t, 2H) 3.73 (t, 2H) 2.82 (s, 3H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A50		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (m, 1H) 9.8 (m, 1H) 9.18 (m, 1H) 8.7 (m, 1H) 7.46 (m, 1H) 5.24 (m, 2H) 3.7 (m, 2H) 2.2 (m, 1H) 1.2 (m, 4H) (ausente un protón de OH)
A51		(400 MHz, D ₂ O) 10.10 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.10 (m, 1H) 8.60 (m, 2H) 5.10 (m, 2H) 3.20 (m, 2H) 1.90 (m, 1H) 1.10 (m, 2H) 0.85 (m, 2H)
A52		(400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.67 (d, 1H) 8.83 (dd, 1H) 8.22 (d, 1H) 7.19 (d, 1H) 4.93 (t, 2H) 2.95 (t, 2H) 2.49 (quin, 2H)
A53		(400 MHz, D ₂ O) 10.05 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 8.23 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.51 (quin, 2H)
A54		(400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (t, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.25 (t, 2H)
A55		(400MHz, CD ₃ OD) 10.26 (d, 1H) 10.05 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.03 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 5.17 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.85 (s, 3H)
A56		(400MHz, CD ₃ OD) 10.21-10.34 (m, 1H) 9.97 (d, 1H) 9.25-9.35 (m, 1H) 9.10-9.15 (m, 2H) 7.60-7.76 (m, 1H) 7.16-7.34 (m, 5H) 5.16-5.24 (m, 2H) 5.05-5.15 (m, 2H) 3.31-3.39 (m, 2H)

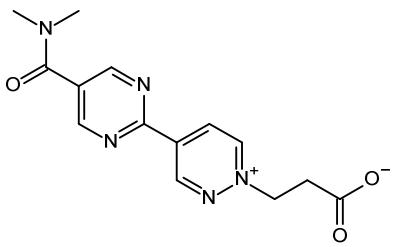
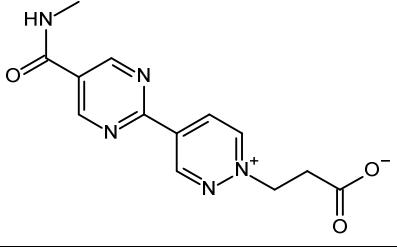
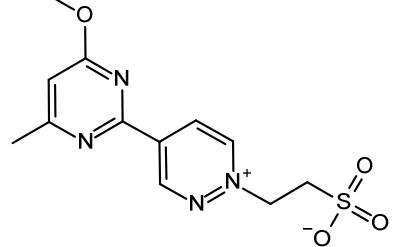
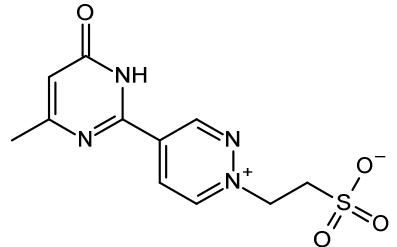
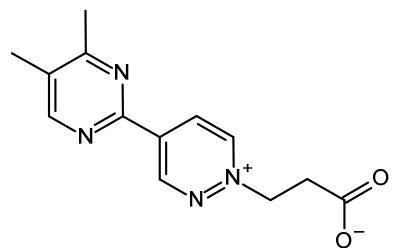
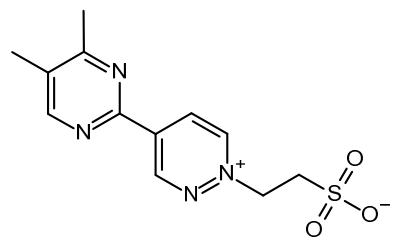
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A57		(400 MHz, D ₂ O) 9.94 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.43 (d, 1H) 7.36 (d, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) (ausente un protón de NH)
A58		(400 MHz, D ₂ O) 10.29 (m, 1H) 9.91 (m, 1H) 9.49 (s, 2H) 9.31 (m, 1H) 5.14 (m, 2H) 3.26(m, 2H) 2.74 (s, 3H)
A59		(400 MHz, D ₂ O) 10.26-10.42 (m, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.33-9.49 (m, 1H) 9.23-9.31 (m, 1H) 8.06-8.27 (m, 1H) 8.19 (s, 1H) 5.17 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 3.01 (s, 3H)
A60		(400MHz, CD ₃ OD) 10.28-10.21 (m, 1H) 9.99 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 5.27 (t, 2H) 4.16 (s, 3H) 3.59 (t, 2H)
A61		(400MHz, CD ₃ OD) 10.26-10.22 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.49-9.47 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.85-8.82 (m, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.58 (t, 2H) 2.71 (s, 3H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A62		(400MHz, CD ₃ OD) 10.24-10.20 (m, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.02 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.93 (t, 2H) 2.61 (quin, 2H)
A63		(400 MHz, D ₂ O) 9.89 (s a, 1H) 9.69 (d a, 1H) 8.82-8.98 (m, 1H) 7.83-8.03 (m, 2H) 7.49 (d a, 1H) 5.02 (t a, 2H) 3.19 (t a, 2H) 2.55 (s, 3H)
A64		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.78 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.82 (d, 1H) 8.29 (d, 1H) 8.13 (t, 1H) 7.70 (dd, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)
A65		(400 MHz, D ₂ O) 9.82 (d, 1H) 9.68 (m, 1H) 8.73-8.74 (m, 1H) 8.56-8.57 (m, 1H) 7.91-7.93 (m, 1H) 7.54-7.56 (m, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) 2.45 (s, 3H)
A66		(400 MHz, D ₂ O) 9.80 (d, 1H) 9.71 (d, 1H) 8.75 (dd, 1H) 8.52-8.58 (m, 1H) 7.85-7.94 (m, 1H) 7.53 (dd, 1H) 5.21-5.30 (m, 2H) 3.66-3.75 (m, 2H) 2.44 (s, 3H)
A67		(400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.55 (dt, 1H) 7.74-7.82 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 5.00-5.05 (m, 2H) 3.18 (t, 2H)

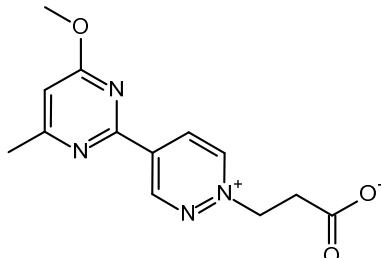
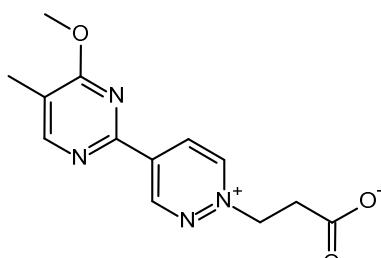
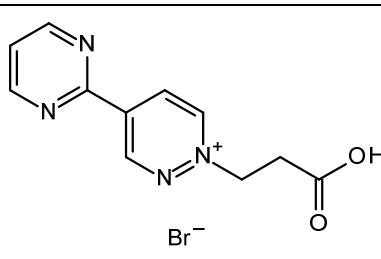
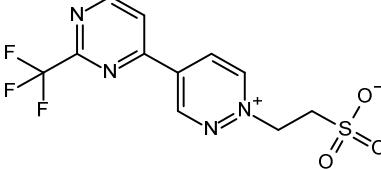
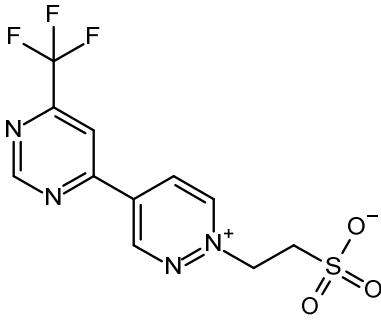
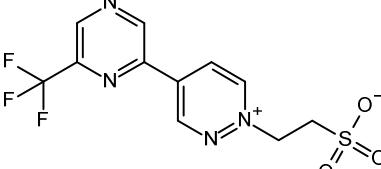
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A68		(400 MHz, D ₂ O) 10.05-10.10 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 8.02 (m, 1H) 8.60-8.69 (m, 1H) 7.83-7.93 (m, 1H) 7.67-7.79 (m, 1H) 5.15-5.35 (m, 2H) 3.69-3.73 (m, 2H)
A69		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.98 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.11 (dd, 1H) 5.17-5.24 (m, 2H) 3.65-3.72 (m, 2H)
A70		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.77 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.77 (d dd, 1H) 5.19-5.29 (m, 2H) 3.66-3.72 (m, 2H)
A71		(400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.75 (d, 1H) 8.94 (dd, 1H) 8.70 (d, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.67-7.90 (m, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.24 (t, 2H)
A72		(400 MHz, D ₂ O) 10.01 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.94 (dd, 1H) 8.69 (d, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.74-7.89 (m, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A73		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.46 (d, 1H) 8.29 (t, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.25 (t, 2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A74		(400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48 (d, 1H) 8.28 (t, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.7 (t, 2H)
A75		(400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.67 (d, 1H) 8.87 (dd, 1H) 7.95-8.03 (m, 1H) 7.85-7.94 (m, 1H) 7.48 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.61 (t, 2H) 2.54 (s, 3H)
A76		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (s, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 6.41 (s, 1H) 5.14 (t, 2H) 4.04 (s, 6H) 3.28 (t, 2H)
A77		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.35-10.47 (m, 1H) 10.05 (d, 1H) 9.37-9.44 (m, 1H) 9.08-9.15 (m, 2H) 7.65-7.78 (m, 1H) 7.32-7.43 (m, 2H) 7.18-7.27 (m, 1H) 7.03-7.15 (m, 2H) 5.30 (t, 2H) 3.58 (t, 2H)
A78		(400 MHz, D ₂ O) 9.98-9.93 (m, 1H) 9.58 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.89 (dd, 1H) 8.42 (d, 1H) 4.91 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.95 (t, 2H) 2.48 (quin, 2H)
A79		(400 MHz, D ₂ O) 10.06-10.04 (m, 1H) 9.76-9.72 (m, 1H) 9.21 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.88 (d, 1H) 4.97 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.51 (quin, 2H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A86		(400MHz, CD ₃ OD) 10.16-10.12 (m, 1H) 10.09 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.36 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) (ausentes un protón de CO ₂ H y un protón de OH)
A87		(400 MHz, D ₂ O) 9.83-9.86 (m, 1H) 9.62-9.75 (m, 1H) 9.01-9.04 (m, 2H) 7.40-7.83 (m, 1H) 5.18-5.25 (m, 2H) 3.57-3.80 (m, 2H) 2.64-2.87 (m, 3H)
A88		(400 MHz, D ₂ O) 9.76 (d, 1H) 9.69-9.88 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.77 (d, 1H) 7.69 (t, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) 2.94 (s, 3H)
A89		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.30-3.40 (m, 2H) 3.27 (s, 3H) (ausente un protón de NH)
A90		(400 MHz, D ₂ O) 10.10-10.04 (m, 1H) 9.67 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 4.94 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.97-2.90 (m, 2H) 2.54-2.44 (m, 2H)
A91		(400 MHz, D ₂ O) 9.98 (m, 1H) 9.78 (m, 1H) 8.98 (m, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.24 (m, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.68 (m, 1H) 5.12 (m, 2H) 4.10 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 1.14 (m, 3H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A92		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (m, 1H) 9.89 (m, 1H) 9.25 (m, 1H) 9.12 (s, 2H) 5.16 (m, 2H) 3.26(m, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.02 (s, 3H)
A93		(400 MHz, D ₂ O) 10.27 (m, 1H) 9.94 (m, 1H) 9.33 (s, 3H) 5.18 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 2.94 (m, 3H) (ausente un protón de NH)
A94		(400MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.21 (d, 1H) 6.91 (s, 1H) 5.25 (t, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.70 (t, 2H) 2.52 (s, 3H)
A95		(400MHz, D ₂ O) 9.89-9.98 (m, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 6.49 (s, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.60 (t, 2H) 2.33 (s, 3H) (ausente un protón de NH)
A96		(400MHz, D ₂ O) 10.06 (d, 1H) 9.65-9.77 (m, 1H) 9.00-9.09 (m, 1H) 8.48-8.63 (m, 1H) 5.02 (t, 2H) 3.15 (t, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.26 (s, 3H)
A97		(400MHz, D ₂ O) 10.10 (d, 1H) 9.73 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.57 (s, 1H) 5.13-5.18 (m, 2H) 3.58-3.64 (m, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.26 (s, 3H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A98		(400 MHz, D ₂ O) 10.06-10.03 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.12-9.09 (m, 1H) 9.04 (dd, 1H) 8.74 (dd, 1H) 4.97 (t, 2H) 3.00-2.94 (m, 2H) 2.56-2.47 (m, 2H)
A99		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.89 (s, 1H) 5.25 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 2.70 (s, 3H)
A100		(400 MHz, D ₂ O) 10.53 (s a, 1H) 9.58 (s a, 1H) 9.16 (s a, 1H) 8.85-8.92 (m, 1H) 5.15-5.22 (m, 2H) 3.23 (s a, 2H) 2.69 (s, 3H)
A101		(400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.66 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 5.13 (t, 2H) 4.08 (s, 3H) 3.26 (t, 2H)
A102		(400 MHz, D ₂ O) 9.65-9.81 (m, 2H) 8.67-8.77 (m, 1H) 8.53-8.61 (m, 1H) 7.91-8.00 (m, 1H) 4.95-5.10 (m, 2H) 2.98-3.02 (m, 2H) 2.54-2.56 (m, 2H) 2.43-2.45 (m, 3H)
A103		(400 MHz, D ₂ O) 9.77 (d, 1H) 9.68 (s, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.54 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.42 (s, 3H)
A104		(400 MHz, D ₂ O) 9.77-9.85 (m, 1H) 9.72 (s a, 1H) 8.74 (s a, 1H) 8.52-8.59 (m, 1H) 7.73 (s a, 1H) 5.26 (s a, 2H) 3.71 (s a, 2H) 2.49 (s a, 3H)

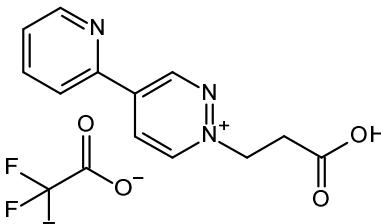
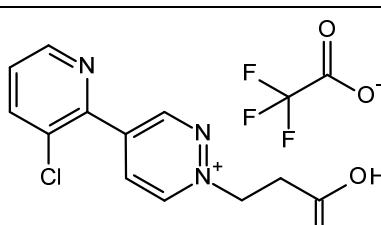
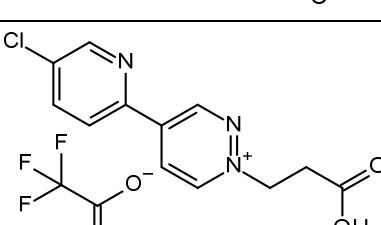
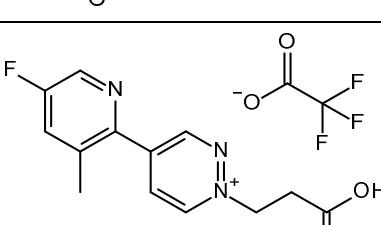
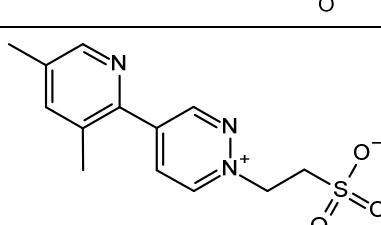
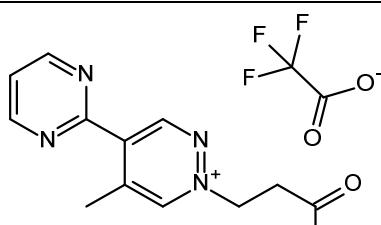
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A105		(400 MHz, D ₂ O) 10.19 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 6.92 (s, 1H) 5.11 (s, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.22 (t, 2H) 2.52 (s, 3H)
A106		(400 MHz, D ₂ O) 10.40-10.51 (m, 1H) 9.48-9.65 (m, 1H) 8.99-9.23 (m, 1H) 8.36-8.54 (m, 1H) 5.13-5.30 (m, 2H) 3.97-4.21 (m, 3H) 3.17-3.37 (m, 2H) 2.14-2.25 (m, 3H)
A107		(400MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21-9.15 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A108		(400MHz, D ₂ O) 10.21-10.16 (m, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.25-9.20 (m, 2H) 8.51 (d, 1H) 5.26 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)
A109		(400MHz, D ₂ O) 10.20-10.14 (m, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.56-9.53 (m, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.79-8.74 (m, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A110		(400MHz, D ₂ O) 10.19-10.16 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.65 (s, 1H) 9.22 (s, 1H) 9.19 (dd, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A111		(400MHz, D ₂ O) 10.08-10.04 (m, 1H), 9.84-9.79 (m, 1H) 9.06 (dd, 1H) 9.01 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 3.01-2.95 (m, 2H) 2.58-2.49 (m, 2H)
A112		(400MHz, D ₂ O) 10.18-10.15 (m, 1H) 9.90-9.85 (m, 1H) 9.56-9.53 (m, 1H) 9.30-9.27 (m, 1H) 9.19 (dd, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A113		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.06 (dt, 2H) 3.85 (quin, 2H) 2.44-2.53 (m, 2H) 1.13 (t, 3H) (ausente un protón de OH)
A114		(400 MHz, D ₂ O) 10.17-10.12 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.97 (d, 2H) 7.61 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.37 (s, 6H)
A115		(400MHz, D ₂ O) 10.00-10.13 (m, 1H) 9.67-9.78 (m, 1H) 8.93-9.06 (m, 1H) 8.30-8.44 (m, 1H) 7.40 (d, 1H) 4.98 (t, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.97 (t, 2H) 2.52 (quin, 2H)
A116		(400MHz, D ₂ O) 9.86-9.98 (m, 1H) 9.72-9.81 (m, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.34-8.48 (m, 1H) 7.35 (d, 1H) 4.86-5.10 (m, 2H) 2.84-3.05 (m, 2H) 2.43 (s, 2H) (ausente un protón de NH)

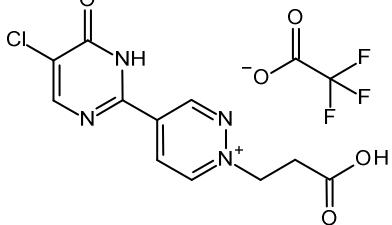
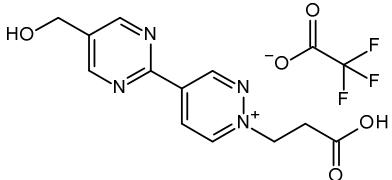
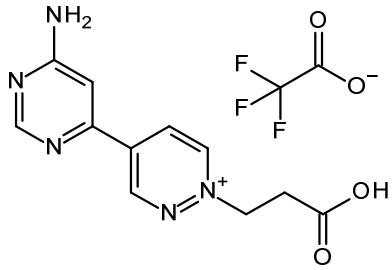
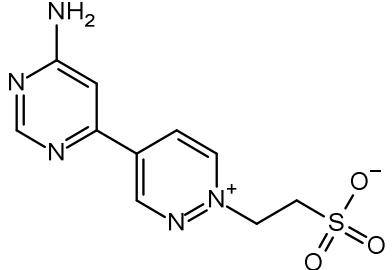
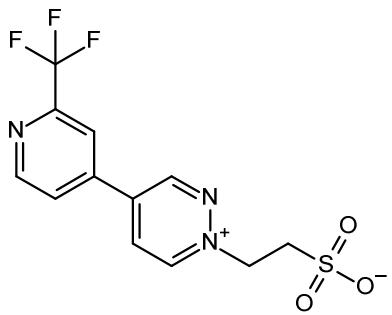
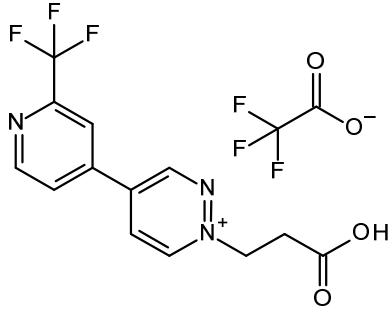
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A117		(400MHz, D ₂ O) 9.98-10.10 (m, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.13-9.22 (m, 1H) 9.06 (dd, 1H) 8.12-8.24 (m, 1H) 5.16-5.31 (m, 2H) 3.58-3.73 (m, 2H) 2.57-2.69 (m, 3H)
A118		(400MHz, CD ₃ OD) 10.28 (d, 1H) 10.14 (d, 1H) 9.40-9.32 (m, 2H) 8.67 (d, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.34-3.26 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A119		(400MHz, CD ₃ OD) 10.39-10.33 (m, 1H) 10.14 (d, 1H) 9.71-9.68 (m, 1H) 9.44 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.35-3.24 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A120		(400MHz, CD ₃ OD) 10.31-10.23 (m, 1H) 10.08 (d, 1H) 9.89 (s, 1H) 9.38-9.31 (m, 2H) 5.19 (t, 2H) 3.34-3.26 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A121		(400MHz, CD ₃ OD) 10.35-10.28 (m, 1H) 10.09 (d, 1H) 9.77 (d, 1H) 9.40-9.34 (m, 2H) 5.19 (t, 2H) 3.34-3.23 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A122		(400MHz, D ₂ O) 10.24-10.20 (m, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.76 (d, 1H) 8.40 (d, 1H) 5.26 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A135		(400MHz, D ₂ O) 10.00 (d, 1H) 9.73 (d, 1H) 8.96 (d, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.69 (d, 1H) 5.18-5.23 (m, 2H) 3.66-3.71 (m, 2H) 2.45 (s, 3H)
A136		(400MHz, D ₂ O) 9.85 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 8.95 (dd, 1H) 8.52 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67-3.72 (m, 2H) 2.40 (s, 3H)
A137		(400MHz, D ₂ O) 9.78-9.89 (m, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.87-9.00 (m, 1H) 8.53 (d, 1H) 7.96 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 2.41 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A138		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.12-9.08 (m, 1H) 8.50 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 5.12 (t, 2H), 3.24 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A139		(400MHz, D ₂ O) 10.05-10.15 (m, 1H) 9.84-9.94 (m, 1H) 9.28-9.39 (m, 1H) 9.05-9.14 (m, 1H) 8.41-8.56 (m, 1H) 7.90-8.06 (m, 1H) 5.07-5.21 (m, 2H) 3.56-3.67 (m, 3H) 3.22-3.34 (m, 2H)
A140		(400 MHz, D ₂ O) 9.86 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 8.85 (d, 1H) 8.70 (m, 1H) 8.35 (d, 1H) 7.77 (m, 1H) 5.24 (m, 2H) 3.65 (m, 2H)
A141		(400 MHz, D ₂ O) 9.83-9.92 (m, 2H) 8.98 (d, 1H) 8.68 (d, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.59-7.66 (m, 1H) 5.27 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A142		(400 MHz, D ₂ O) 9.87 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.71 (d, 1H) 8.23 (d, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.70 (t, 2H)
A143		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.21 (dd, 1H) 4.93 (dd, 1H) 4.64-4.71 (m, 1H) 3.19-3.36 (m, 2H) (ausente un protón de OH)
A144		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (d, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.58 (d, 1H) 7.67-7.83 (m, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A145		(400 MHz, D ₂ O) 9.68 (d, 1H) 8.73 (d, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.09 (td, 1H) 7.80 (d, 1H) 7.65 (dd, 1H) 5.07 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.77 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A146		(400 MHz, D ₂ O) 10.23-10.33 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.15 (d, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.97 (t, 2H) 2.52 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A147		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.25 (m, 2H) 8.06 (d, 1H) 5.02 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (t, 2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A148		(400 MHz, D ₂ O) 9.99 (s, 1H) 9.77 (d, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.06-8.12 (m, 1H) 7.68 (t, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A149		(400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.88 (m, 2H) 8.95 (dd, 1H) 8.66 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.56-7.65 (m, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A150		(400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.75 (d, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 8.10 (dd, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A151		(400 MHz, D ₂ O) 9.80 (d, 1H) 9.68 (s, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.46-8.54 (m, 1H) 7.71 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.48 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A152		(400 MHz, D ₂ O) 9.75 (d, 1H) 9.69 (d, 1H) 8.70 (dd, 1H) 8.42 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.36 (s, 3H)
A153		(400 MHz, D ₂ O) 9.84 (s, 1H) 9.64-9.69 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 7.67 (t, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.78 (s, 3H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A154		(400 MHz, D ₂ O) 10.25 (s, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.26 (d, 1H) 8.97 (d, 1H) 7.72 (d, 1H) 5.05 (t, 2H) 4.86 (s, 2H) 3.02 (t, 2H) 2.59 (t, 2H) (ausente un protón de OH)
A155		(400 MHz, D ₂ O) 9.96 (d, 1H) 9.69 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.14 (d, 1H) 7.89 (dd, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.40 (s, 3H)
A156		(400 MHz, D ₂ O) 9.81 (d, 1H) 9.68 (d, 1H) 8.73 (dd, 1H) 8.57 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.44 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A157		(400 MHz, D ₂ O) 9.86 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.73 (d, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.89 (t, 1H) 5.16 (t a, 2H) 3.29 ppm (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A158		(400 MHz, D ₂ O) 10.04-9.99 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.51 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) (ausentes dos protones de NH)
A159		(400 MHz, D ₂ O) 9.90 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.79 (d, 1H) 8.67 (d, 1H) 8.01 (t, 1H) 5.12-5.35 (m, 2H) 3.63-3.81 (m, 2H) (ausente un protón de SO ₃ H)
A160		(400MHz, CD ₃ OD) 10.16 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.57 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (ausentes dos protones de NH ₂ y un protón de CO ₂ H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A161		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A162		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.02 (s, 2H) 5.16 (t, 2H) 4.81 (s, 2H) 3.26 (t, 2H) (ausentes un protón de OH y un protón de CO ₂ H)
A163		(400MHz, CD ₃ OD) 10.12-10.06 (m, 1H) 10.01-9.93 (m, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.43 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (ausentes dos protones de NH ₂ y un protón de CO ₂ H)
A164		(400 MHz, D ₂ O) 9.92-9.86 (m, 1H) 9.82-9.76 (m, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.58-8.49 (m, 1H) 7.32 (d, 1H) 5.23-5.18 (m, 2H) 3.67-3.63 (m, 2H) (ausentes dos protones de NH ₂)
A165		(400 MHz, D ₂ O) 9.82-10.02 (m, 2H) 8.86-9.05 (m, 2H) 8.44 (s, 1H) 8.22 (dd, 1H) 5.24-5.34 (m, 2H) 3.66-3.77 ppm (m, 2H)
A166		(400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.94 (m, 2H) 8.84-9.04 (m, 2H) 8.43 (s, 1H) 8.21 (dd, 1H) 5.15 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A175		(400 MHz, D ₂ O) 9.91-9.89 (m, 2H) 9.04-9.02 (m, 2H) 8.51 (s, 1H) 5.27 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)
A176		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.14-9.13 (m, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.47-8.40 (m, 2H) 5.13 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A177		(400 MHz, D ₂ O) 9.77 (d, 1H) 9.65 (d, 1H) 8.69 (dd, 1H) 8.42 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.36 ppm (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A178		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (s, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 5.07 (t, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A179		(400 MHz, D ₂ O) 10.36 (d, 1H) 9.66 (d, 1H) 9.29 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.92 (dd, 1H) 8.85 (m, 1H) 8.12 (m, 1H) 5.36 (t, 2H) 3.76 (t, 2H)
A180		(400 MHz, D ₂ O) 10.25 (d, 1H) 9.83 (dd, 1H) 9.28 (dd, 1H) 9.06 (m, 2H) 7.73 (dd, 1H) 5.33 (dd, 1H) 5.23 (dd, 1H) 4.98 (m, 1H) (ausente un protón de OH y un protón de CO ₂ H)
A181		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.43-10.37 (m, 1H) 9.93 (dd, 1H) 9.34 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.66-5.53 (m, 1H) 3.66 (dd, 1H) 3.43 (dd, 1H) 1.83 (d, 3H)
A182		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)

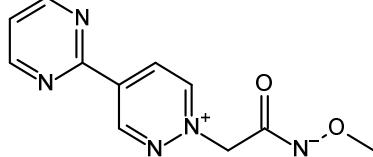
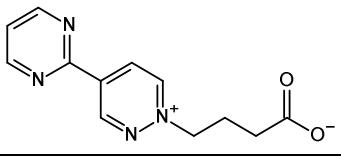
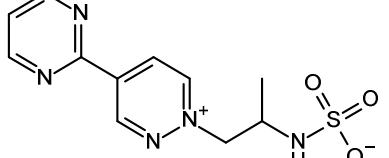
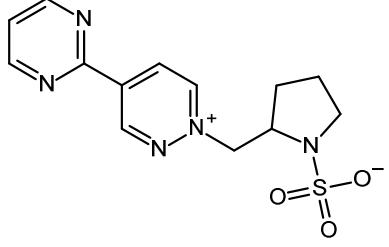
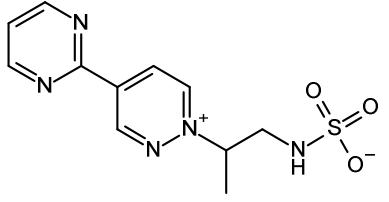
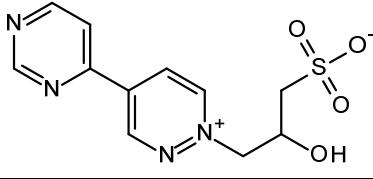
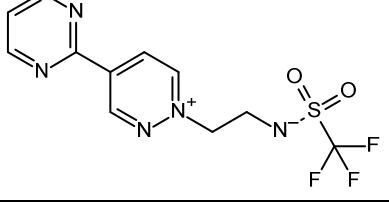
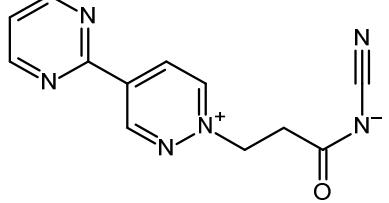
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A183		(400 MHz, D ₂ O) 9.83 (d, 1H) 9.54 (d, 1H) 8.92 (d, 1H) 8.81 (dd, 1H) 8.17-8.23 (m, 1H) 8.10-8.16 (m, 1H) 4.79-4.81 (m, 2H) 2.78 (t, 2H) 2.33 (c, 2H) (ausentes dos protones de NH)
A184		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.41-10.35 (m, 1H) 10.05-9.99 (m, 1H) 9.31 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 3.67 (s, 2H) 2.10 (s, 6H)
A185		(400 MHz, D ₂ O) 10.22-10.14 (m, 1H) 9.85-9.77 (m, 1H) 9.24-9.16 (m, 1H) 9.04-8.95 (m, 2H) 7.70-7.60 (m, 1H) 5.13-4.96 (m, 2H) 3.05-2.91 (m, 1H) 2.66-2.51 (m, 1H) 2.42-2.25 (m, 1H) 1.36-1.26 (m, 3H)
A186		(400 MHz, D ₂ O) 10.25 (s, 1H) 9.82 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.08 (d, 1H) 4.98 (t, 2H) 4.15 (t, 2H) (ausente un protón de OH)
A187		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.01 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.00-8.95 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 5.39-5.25 (m, 2H) 3.30-3.22 (m, 2H) (ausentes cuatro protones de NH) [aislado como una mezcla 1:1 de isómeros con 10.36 (s, 1H) 9.71 (d, 1H) 8.95-8.90 (m, 1H) 6.82 (s, 1H), 5.39-5.25 (m, 2H) 3.30-3.22 (m, 2H) (ausentes cuatro protones de NH)]
A188		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.00-9.98 (m, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.01 (dd, 1H) 6.78 (s, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.29-3.23 (m, 2H) (ausentes cuatro protones de NH y un protón de CO ₂ H)
A189		(400 MHz, D ₂ O) 10.13 (d, 1H) 10.03 (d, 1H) 9.42 (d, 1H) 9.17 (dd, 1H) 9.10 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 3.39 (s, 2H) 1.96 (s, 6H) (ausente un protón de CO ₂ H)

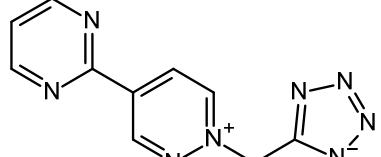
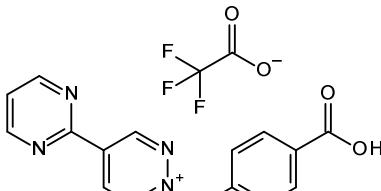
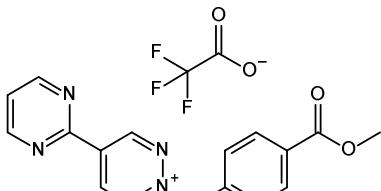
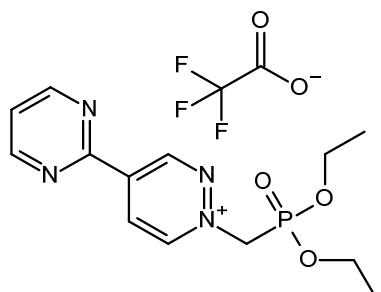
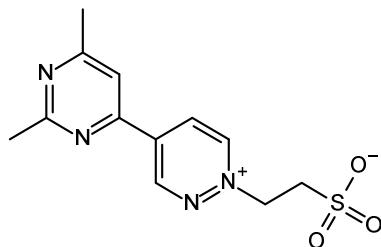
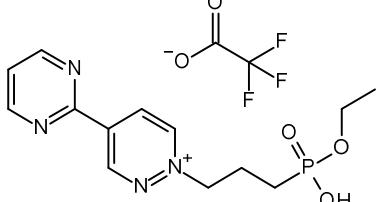
Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A190		(400 MHz, D_2O) 10.12 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.41 (s, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.10 (s a, 1H) 8.34 (dd, 1H) 5.30 (dd, 1H) 5.18 (dd, 1H) 4.86 (dd, 1H) (ausentes un protón de OH y un protón de CO_2H)
A191		(400 MHz, D_2O) 10.21 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.61 (d, 1H) 9.31 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 5.30 (t, 2H) 3.73 (t, 2H)
A192		(400 MHz, CD_3OD) 10.47-10.41 (m, 1H) 10.07-10.00 (m, 1H) 9.49 (dd, 1H) 9.13 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 6.14 (c, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.07 (d, 3H)
A193		(400 MHz, CD_3OD) 10.50-10.40 (m, 1H) 10.07-9.98 (m, 1H) 9.51 (dd, 1H) 9.15 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 6.02 (c, 1H) 2.02 (d, 3H) 1.48 (s, 9H)
A194		(400 MHz, D_2O) 10.28 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.29 (dd, 1H) 9.07 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.18-5.28 (m, 2H) 4.62-4.72 (m, 2H)
A195		(400 MHz, D_2O) 10.25 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 4.94-5.08 (m, 2H) 4.17-4.22 (m, 2H) (ausente un protón de OH)
A196		(400 MHz, D_2O) 9.75 (m, 1H) 9.70 (m, 1H) 8.75 (m, 1H) 8.49 (m, 1H) 7.72 (m, 1H) 5.04 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.57 (m, 2H) 2.48 (m, 3H)
A197		(400 MHz, D_2O) 9.92 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.04 (td, 2H) 8.54 (d, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (ausente un protón de CO_2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A198		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.81-9.89 (m, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 9.02 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 5.09 (dt, 2H) 2.46-2.60 (m, 2H) (ausentes dos protones de POH)
A199		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.65 (d, 1H) 8.16 (d, 1H) 7.98-7.87 (m, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A200		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.44-8.38 (m, 2H) 5.14 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A201		(400 MHz, D ₂ O) 10.26 (d, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.17 (t, 2H) 4.09 (dd, 1H) 2.76-2.79 (m, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO ₂ H)
A202		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.51 (d, 1H) 9.43 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (ausentes dos protones de NH y un protón de CO ₂ H)
A203		(400 MHz, D ₂ O) 9.84-9.78 (m, 2H) 8.87 (dd, 1H) 8.80-8.75 (m, 2H) 8.02-7.96 (m, 2H) 5.10 (t, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.26 (t, 2H)
A204		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 4.97 (t, 2H) 4.05-4.15 (m, 4H) 2.35-2.48 (m, 2H) 1.93-2.09 (m, 2H) 1.27 (t, 6H)

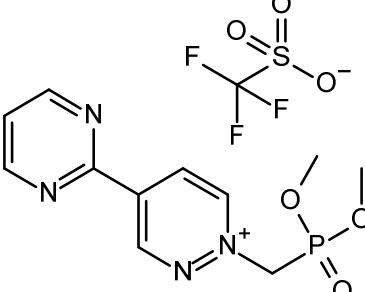
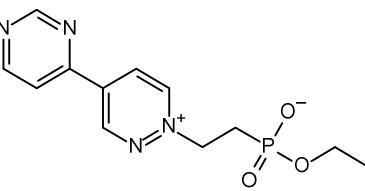
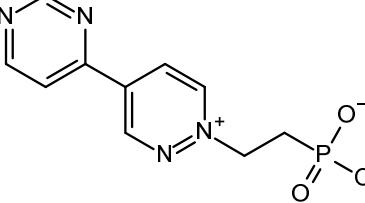
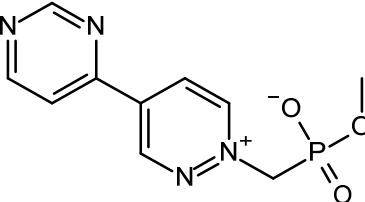
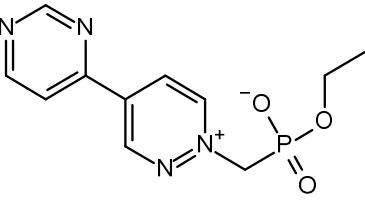
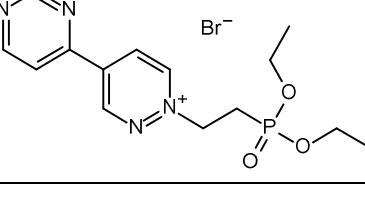
Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A205		(400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.72-9.68 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (d, 2H) (ausente un protón de OH)
A206		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.00 (t, 2H) 3.70 (t, 2H) 2.31-2.39 (m, 2H) (ausente un protón de OH)
A207		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 4.17 (dd, 1H) 2.69-2.85 (m, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO2H)
A208		(400 MHz, D ₂ O) 10.26 (s, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.31-9.34 (m, 1H) 9.04 (dd, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.48 (d, 2H) 4.75 (t, 1H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO2H)
A209		(400 MHz, D ₂ O) 10.34 (s, 1H) 9.99 (d, 1H) 9.46 (s, 2H) 9.39 (m, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 2.72 (s, 3H) (ausente un protón de NH y un protón de CO2H)
A210		(400 MHz, D ₂ O) 9.93 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.30 (d, 1H) 5.23-5.15 (m, 2H) 3.29 (t, 2H) (ausentes dos protones de NH y un protón de CO2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A211		(400 MHz, D_2O) 10.24 (dd, 1H) 9.87 (dd, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 4.99 (t, 2H) 4.08 (t, 1H) 2.23-2.44 (m, 2H) 2.00-2.16 (m, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO_2H)
A212		^1H NMR (400 MHz, D_2O) 10.00 (d, 1H) 9.08 (d, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) 3.12 (s, 3H)
A213		(400 MHz, D_2O) 10.13 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.35 (dd, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.57 (dd, 1H) 8.05 (dd, 1H) 5.27-5.21 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) (ausente un protón de NH)
A214		(400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) 10.36 (s, 1H) 10.06-10.10 (m, 1H) 9.56-9.62 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 2H) 7.82-7.86 (m, 1H) 5.88-5.94 (m, 2H) 2.80-2.86 (m, 6H)
A215		(400 MHz, D_2O) 10.18 (s, 1H) 9.78-9.82 (m, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 4.86-4.94 (m, 2H) 2.88-2.94 (m, 2H) 2.18-2.28 (m, 2H) 1.72-1.82 (m, 2H)
A216		(400 MHz, D_2O) 10.16 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.14-9.20 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 4.96-5.04 (m, 2H) 4.06-4.12 (m, 2H) 2.44-2.52 (m, 2H)
A217		(400 MHz, D_2O) 10.16 (s, 1H) 9.78-9.82 (m, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 4.88-4.94 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 2.52-2.58 (m, 2H) 2.36-2.42 (m, 2H)
A218		(400 MHz, D_2O) 10.18 (s, 1H) 9.82-9.86 (m, 1H) 9.18-9.24 (m, 1H) 8.98-9.02 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 5.12-5.18 (m, 2H) 3.60 (s, 3H) 3.00-3.04 (m, 2H)

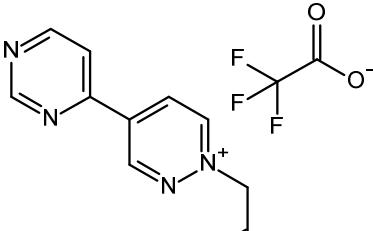
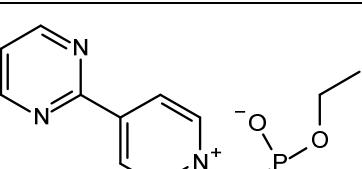
Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A219		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (s, 1H) 9.84-9.88 (m, 1H) 9.28-9.32 (m, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 5.64-5.68 (m, 2H) 3.72 (s, 3H)
A220		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.18-9.22 (m, 1H) 8.98-9.02 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 4.90-4.96 (m, 2H) 2.50-2.56 (m, 2H) 2.34-2.42 (m, 2H)
A221		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.68-9.76 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.64-7.70 (m, 1H) 4.96-5.04 (d, 1H) 4.60-4.68 (m, 1H) 3.82-3.92 (m, 1H) 1.36 (d, 3H) (ausente un protón de NH)
A222		(400 MHz, D ₂ O) 10.12 (s, 1H) 9.62-9.68 (m, 1H) 9.12-9.18 (m, 1H) 8.94-9.02 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 4.94 (d, 1H) 4.58-4.66 (m, 1H) 4.04-4.14 (m, 1H) 3.16-3.28 (m, 2H) 2.04-2.18 (m, 1H) 1.72-1.98 (m, 3H)
A223		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.68-9.74 (m, 1H) 9.14-9.18 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 5.14-5.24 (m, 1H) 3.38-3.54 (m, 2H) 1.68 (d, 3H) (ausente un protón de NH)
A224		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (dd, 1H) 9.41-9.44 (m, 1H) 9.21 (dd, 1H) 9.11 (d, 1H) 8.36 (dd, 1H) 5.26 (dd, 1H) 4.97 (dd, 1H) 4.71-4.78 (m, 1H) 3.21-3.37 (m, 2H) (ausente un protón de OH)
A225		(400 MHz, D ₂ O) 10.14-10.18 (m, 1H) 9.64-9.68 (m, 1H) 9.16-9.22 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.60-7.64 (m, 1H) 4.82-4.88 (m, 2H) 3.58-3.64 (m, 2H)
A226		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 5.08-5.14 (m, 2H) 3.20-3.28 (m, 2H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A227		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 10.00-10.04 (m, 1H) 9.26-9.30 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 6.42-6.48 (m, 2H)
A228		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.44-10.30 (m, 1H) 10.12-10.05 (m, 1H) 9.42 (dd, 1H) 9.10 (d, 2H) 8.10 (d, 2H) 7.74-7.67 (m, 3H) 6.19 (s, 2H)
A229		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.40-10.35 (m, 1H) 10.10-10.05 (m, 1H) 9.43 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 8.14-8.08 (m, 2H) 7.75-7.68 (m, 3H) 6.18 (s, 2H) 3.91 (s, 3H)
A230		(400 MHz, d ₆ -DMSO) 10.39-10.35 (m, 1H) 10.01 (d, 1H) 9.47 (dd, 1H) 9.22 (d, 2H) 7.84 (t, 1H) 5.78 (d, 2H) 4.24-4.13 (m, 4H) 1.27 (t, 6H)
A231		(400 MHz, D ₂ O) 10.04-9.99 (m, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.03 (s, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) 2.71 (s, 3H) 2.59 (s, 3H)
A232		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (dd, 1H) 9.86 (dd, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 4.98 (t, 2H) 3.92 (quin, 2H) 2.37 (ddd, 2H) 1.69-1.80 (m, 2H) 1.23 (t, 3H) (ausente un protón de POH)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A233		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.03 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 4.97 (t, 2H) 2.33-2.46 (m, 2H) 1.77-1.89 (m, 2H) (ausentes dos protones de OH)
A234		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.36 (d a, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48-8.56 (m, 1H) 7.92-8.07 (m, 1H) 4.98-5.20 (m, 2H) 3.18-3.32 (m, 2H) (ausente un protón de CO ₂ H)
A235		(400 MHz, D ₂ O) 10.14 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.42 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 9.10 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 5.09-5.21 (m, 2H) 3.87 (dd, 1H) 2.72 (dd, 2H) (ausentes tres protones de NH y un protón de CO ₂ H) [Nota: se utilizó ácido pentafluoropropiónico en el eluyente del HPLC en lugar de ácido trifluoroacético]
A236		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.74-9.69 (m, 1H) 9.34 (s, 1H) 9.14-9.09 (m, 1H) 9.04-9.00 (m, 1H) 8.30-8.26 (m, 1H) 5.11 (d, 2H) (ausente un protón de POH)
A237		(400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.13 (m, 1H) 9.93-9.87 (m, 1H) 9.43-9.38 (m, 1H) 9.27-9.22 (m, 1H) 9.11-9.05 (m, 1H) 8.34 (dd, 1H) 5.72-5.65 (m, 2H) 3.90-3.84 (m, 6H)

Compuesto Número	Estructura	¹ H RMN
A238		(400 MHz, D ₂ O) 10.37 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.48-9.42 (m, 1H) 9.23-9.20 (m, 2H) 7.83 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.82-3.78 (m, 3H)
A239		(400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.40-9.35 (m, 1H) 9.13 (dd, 1H) 9.06 (d, 1H) 8.31 (dd, 1H) 5.11-4.98 (m, 2H) 3.88-3.76 (m, 2H) 2.44 (td, 2H) 1.11 (t, 3H)
A240		(400 MHz, D ₂ O) 10.10-10.06 (m, 1H) 9.89-9.85 (m, 1H) 9.39-9.36 (m, 1H) 9.15-9.10 (m, 1H) 9.07-9.04 (m, 1H) 8.33-8.28 (m, 1H) 5.11-5.02 (m, 2H) 2.51-2.40 (m, 2H) (ausente un protón de OH)
A241		(400 MHz, D ₂ O) 10.11-10.08 (m, 1H) 9.80-9.75 (m, 1H) 9.41-9.38 (m, 1H) 9.20-9.15 (m, 1H) 9.10-9.06 (m, 1H) 8.36-8.31 (m, 1H) 5.26-5.20 (m, 2H) 3.67-3.61 (m, 3H)
A242		(400 MHz, D ₂ O) 10.02-9.98 (m, 1H) 9.71-9.64 (m, 1H) 9.33-9.28 (m, 1H) 9.11-9.06 (m, 1H) 9.01-8.96 (m, 1H) 8.26-8.21 (m, 1H) 5.15-5.08 (m, 2H) 3.94-3.84 (m, 2H) 1.12 (t, 3H)
A243		(400 MHz, D ₂ O) 10.14-10.11 (m, 1H) 9.92-9.88 (m, 1H) 9.37 (d, 1H) 9.19-9.14 (m, 1H) 9.05 (d, 1H) 8.32-8.28 (m, 1H) 5.20-5.10 (m, 2H) 4.12-4.02 (m, 4H) 2.88-2.76 (m, 2H) 1.18 (t, 6H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A244		(400 MHz, D ₂ O) 10.17-10.13 (m, 1H) 9.91-9.85 (m, 1H) 9.40-9.36 (m, 1H) 9.25-9.19 (m, 1H) 9.08-9.04 (m, 1H) 8.34-8.29 (m, 1H) 5.66-5.58 (m, 2H) 4.32-4.14 (m, 4H) 1.25 (t a, 6H)
A245		(400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.15 (m, 1H) 9.73-9.69 (m, 1H) 9.25-9.20 (m, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.68-7.62 (m, 1H) 5.19 (d, 2H) 3.61 (d, 3H)
A246		(400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 10.00 (dd, 1H) 9.45 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 9.13 (d, 1H) 8.39 (dd, 1H) 6.15 (d, 1H) 3.82 (s, 3H) 2.05 (d, 3H)
A247		(400 MHz, D ₂ O) 10.11-10.05 (m, 1H) 9.88-9.83 (m, 1H) 9.39-9.35 (m, 1H) 9.15-9.09 (m, 1H) 9.07-9.03 (m, 1H) 8.32-8.27 (m, 1H) 7.61-7.56 (m, 2H) 7.30-7.25 (m, 2H) 5.09-4.97 (m, 2H) 3.45 (d, 3H) 2.52-2.39 (m, 2H) 2.30 (s, 3H) (ausente un protón de POH)
A248		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.07-4.97 (m, 2H) 3.46 (d, 3H) 2.53-2.42 (m, 2H)
A249		(400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.94-9.90 (m, 1H) 9.42-9.39 (m, 1H) 9.21-9.16 (m, 1H) 9.11-9.07 (m, 1H) 8.36-8.31 (m, 1H) 5.23-5.13 (m, 2H) 3.76-3.70 (m, 6H) 2.93-2.81 (m, 2H)

Compuesto Número	Estructura	^1H RMN
A250		(400 MHz, D_2O) 10.16-10.11 (m, 1H) 9.91-9.86 (m, 1H) 9.41-9.37 (m, 1H) 9.26-9.21 (m, 1H) 9.10-9.05 (m, 1H) 8.37-8.30 (m, 1H) 5.87 (s, 2H) 3.80 (s, 3H)
A251		(400 MHz, D_2O) 10.16 (s, 1H) 9.70 (d a, 1H) 9.24-9.18 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.15 (d a, 2H) 3.99-3.89 (m, 2H) 1.17 (t, 3H)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Eficacia posemergencia

Se sembraron semillas de varias especies de prueba en suelo estándar en macetas. Después de un cultivo de 14 días (posemergencia) en condiciones controladas en un invernadero (a 24/16 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se pulverizaron con una solución pulverizada acuosa obtenida a partir de la disolución del principio activo técnico de fórmula (I) en una pequeña cantidad de acetona y un disolvente especial y mezcla emulsionante denominada IF50 (11.12% de Emulsogen EL360 TM + 44.44% de N-metilpirrolidona + 44.44% de eter glicólico Dowanol DPM), para crear una solución de 50 g/L que se diluyó a continuación hasta la concentración requerida utilizando un 0.25% o un 1% de Empicol ESC70 (éter laurílico de sulfato de sodio) + 1% de sulfato de amonio como diluyente.

A continuación, las plantas de prueba se cultivaron en un invernadero en condiciones controladas (a 24/16 °C día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad) y se regaron dos veces al día. Después de 13 días, se evaluó la prueba (100 = daño total en la planta; 0 = sin daño en la planta).

Los resultados se muestran en la Tabla B (a continuación). Un valor de n/e indica que esta combinación de malezas y compuesto de prueba no se estudió/evaluó.

Plantas de prueba:

Ipomoea hederacea (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHHL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA)

30 Tabla B - Control de especies de maleza por parte de los compuestos de Fórmula (I) después de aplicación posemergencia

Número del Compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A1	500	100	100	100	100	100	70	100	100	70
A2	500	60	20	90	10	80	50	30	40	0
A4	500	100	80	100	90	60	60	100	80	100
A5	500	100	100	100	40	90	100	100	100	100
A6	500	100	100	100	60	100	80	100	100	60
A7	500	100	100	100	60	90	80	100	100	60
A8	500	10	10	10	10	20	10	20	20	0

ES 2 905 904 T3

Número del Compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHIE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A9	500	100	100	70	30	60	100	100	100	80
A10	500	100	100	100	40	60	30	50	60	90
A11	500	100	100	100	100	30	60	100	80	80
A12	500	100	100	40	30	70	80	100	100	90
A13	500	100	50	70	50	60	50	100	70	50
A14	500	80	60	20	40	60	60	90	90	40
A15	500	n/e	90	20	10	50	40	80	60	10
A16	500	60	30	50	40	50	60	70	50	10
A17	500	100	30	30	30	40	40	60	60	10
A18	500	n/e	0	10	10	40	30	60	50	10
A19	500	100	60	60	40	60	40	60	50	20
A20	500	n/e	100	80	40	100	100	100	100	60
A21	500	100	80	80	40	90	60	100	90	80
A22	500	n/e	100	70	30	100	100	100	100	80
A23	500	n/e	80	90	60	100	70	100	80	70
A24	500	90	70	80	70	70	60	40	40	60
A25	500	100	60	40	50	60	70	50	50	40
A26	500	n/e	100	100	40	100	100	100	100	90
A28	500	100	100	100	100	100	90	100	90	70
A29	500	100	100	100	20	90	90	90	100	50
A30	500	100	90	100	80	100	80	100	100	70
A31	500	100	100	50	100	50	60	80	90	60
A32	500	n/e	70	70	40	80	70	100	90	30
A33	500	100	80	60	40	60	40	80	60	50
A34	500	100	70	70	70	70	30	90	60	60
A35	500	100	100	100	n/e	100	80	90	100	90
A36	500	100	90	90	30	100	90	100	90	80
A37	500	n/e	100	80	30	100	100	100	100	80
A38	500	100	50	30	20	70	30	70	100	40
A39	500	100	90	90	0	40	30	80	70	60
A40	500	90	70	90	100	100	90	90	90	90
A41	500	n/e	90	90	30	100	100	100	100	70
A42	500	50	0	30	20	50	30	20	50	0
A43	500	n/e	90	80	30	100	70	100	90	20
A44	500	40	10	20	20	60	30	20	40	20
A45	500	n/e	60	50	20	100	90	80	80	30
A46	500	70	10	60	10	50	30	50	50	20
A47	500	n/e	100	80	50	100	70	100	100	60
A48	500	n/e	100	90	20	100	70	100	90	70
A49	500	100	80	70	60	100	60	100	90	50
A50	500	100	20	90	50	60	40	90	50	60
A51	500	n/e	70	30	20	70	60	90	90	60
A52	500	n/e	60	60	20	70	60	70	70	10
A53	500	n/e	100	80	70	80	70	70	80	40
A54	500	90	90	70	10	100	90	100	100	70
A55	500	n/e	80	70	70	100	90	100	100	60
A56	500	90	90	100	30	100	80	100	100	40
A57	500	n/e	60	60	10	60	40	40	80	10
A58	500	100	80	60	10	90	60	80	90	50
A59	500	90	90	100	80	100	80	90	100	70
A60	500	n/e	100	70	60	90	90	100	100	70
A61	500	n/e	80	90	50	100	90	100	100	70
A62	500	n/e	100	100	60	100	70	90	100	30
A63	500	40	30	30	20	40	40	50	30	20
A64	500	90	90	100	20	90	60	100	80	80
A65	500	40	10	20	10	40	30	40	30	10
A66	500	40	20	50	40	60	50	40	30	50
A67	500	60	50	80	20	70	80	70	60	40

ES 2 905 904 T3

Número del Compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHIE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A68	500	60	70	100	50	60	70	70	40	60
A69	500	100	60	50	40	40	40	60	50	50
A70	500	90	70	50	20	30	30	20	30	20
A71	500	100	60	40	40	30	30	30	30	10
A72	500	60	40	70	40	40	40	30	30	20
A73	500	40	30	60	30	60	60	60	30	40
A74	500	60	30	60	50	80	60	80	50	60
A75	500	60	30	60	20	70	50	60	50	50
A76	500	30	20	30	20	40	30	30	20	30
A77	500	100	80	80	30	100	90	100	100	80
A78	500	0	10	20	20	40	30	30	40	20
A79	500	10	30	10	0	10	10	20	20	0
A81	500	100	90	100	40	90	90	80	100	40
A82	500	70	80	40	20	60	30	60	30	0
A83	500	90	80	90	40	90	50	100	100	70
A84	500	100	80	90	30	50	20	20	50	30
A85	500	90	90	100	30	90	70	90	90	70
A86	500	30	40	50	40	40	20	10	30	10
A87	500	50	30	50	40	70	70	60	70	70
A88	500	100	70	60	30	70	60	90	90	60
A89	500	100	40	100	70	70	60	40	50	40
A90	500	40	20	60	30	30	20	20	30	20
A91	500	40	20	40	20	60	60	60	50	20
A92	500	90	90	70	100	90	80	90	60	50
A93	500	90	80	40	20	100	80	100	100	80
A94	500	70	90	40	30	40	30	20	30	20
A95	500	30	40	40	30	50	50	30	40	20
A96	500	70	20	90	40	70	70	40	40	60
A97	500	90	20	70	30	90	90	90	90	70
A98	500	40	20	40	30	20	20	20	10	0
A99	500	80	30	90	30	50	50	80	40	20
A100	500	60	60	90	20	20	70	60	40	10
A101	500	80	70	80	10	80	60	40	60	70
A102	500	20	50	20	0	10	10	10	10	10
A103	500	0	50	50	30	10	30	30	20	10
A104	500	10	0	20	30	30	30	50	30	10
A105	500	90	20	50	0	90	40	20	60	50
A106	500	80	20	20	10	60	50	80	60	60
A107	500	100	100	100	100	100	100	100	100	70
A108	500	40	80	80	70	60	40	60	50	40
A109	500	60	60	60	50	30	40	50	50	30
A110	500	100	100	80	80	50	50	90	40	50
A112	500	100	100	80	40	70	40	50	40	40
A113	500	40	90	100	60	50	60	40	60	10
A114	500	100	60	80	60	40	60	90	80	70
A115	500	100	100	30	40	60	50	30	30	30
A116	500	100	80	50	10	30	20	20	30	10
A117	500	90	90	100	80	100	90	90	70	50
A118	500	80	80	90	60	70	40	70	90	90
A119	500	100	100	70	50	40	30	30	40	30
A120	500	90	70	50	10	40	40	30	40	20
A121	500	100	80	80	20	30	40	20	40	30
A122	500	100	100	100	70	60	40	90	40	70
A123	500	100	80	100	100	100	90	100	100	60
A124	500	0	0	0	0	20	0	0	10	0
A125	500	100	80	100	30	100	100	100	100	90
A126	500	100	80	100	30	100	80	90	80	70
A127	500	10	20	20	10	30	40	20	80	10

ES 2 905 904 T3

Número del Compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHIE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A128	500	30	10	0	0	30	30	50	30	40
A129	500	70	50	70	10	60	90	40	60	80
A130	500	100	90	100	40	100	100	100	90	80
A131	500	100	70	40	50	100	100	100	90	30
A132	500	90	30	30	10	100	70	90	90	50
A133	500	60	40	20	20	90	70	90	70	40
A134	500	100	80	90	70	100	80	100	100	80
A135	500	60	20	50	30	50	50	70	30	60
A136	500	60	30	30	30	70	40	50	60	20
A137	500	60	20	20	10	40	30	40	40	20
A138	500	100	100	100	60	100	100	100	100	90
A139	500	80	100	90	10	100	100	100	100	90
A140	500	60	50	50	20	30	20	10	10	0
A141	500	100	60	20	30	50	50	60	40	30
A142	500	10	20	60	20	30	40	60	40	10
A143	500	100	90	80	30	100	100	100	90	70
A144	500	20	10	20	10	20	20	20	30	10
A145	500	10	10	10	10	0	0	0	10	0
A146	500	90	40	50	30	100	90	80	80	50
A147	500	40	50	70	60	40	30	20	20	40
A148	500	100	40	60	20	50	50	40	50	20
A149	500	30	40	30	10	40	50	60	50	40
A151	500	20	20	40	10	20	20	20	20	10
A152	500	20	10	20	0	20	20	20	30	10
A153	500	90	60	40	20	20	40	20	20	0
A154	125	40	50	70	20	30	20	10	20	10
A155	500	20	10	30	20	40	40	30	50	50
A156	500	30	50	50	10	20	10	20	20	0
A157	500	100	100	80	60	80	80	90	70	30
A158	500	100	80	80	30	40	20	50	30	30
A159	500	100	100	80	50	60	70	50	30	40
A160	500	100	100	90	70	90	70	80	70	70
A161	500	30	70	50	20	10	20	20	20	10
A162	500	100	70	80	10	70	90	80	70	90
A163	500	100	60	50	30	n/e	40	90	50	70
A164	500	100	80	90	40	50	30	80	30	40
A165	500	100	50	50	40	60	70	70	60	60
A166	500	30	50	60	60	40	50	60	70	70
A167	500	20	70	90	100	40	60	80	50	40
A168	500	0	40	30	20	10	20	20	10	10
A169	500	100	70	n/e	40	50	40	90	50	50
A170	500	100	100	70	40	80	80	40	40	50
A171	500	100	80	n/e	80	60	60	80	60	70
A172	500	30	60	50	40	50	50	70	80	20
A173	500	30	50	40	20	30	30	10	20	10
A174	500	100	40	60	50	60	50	60	50	60
A175	500	30	60	30	20	30	30	40	40	10
A176	500	40	30	n/e	40	40	30	70	30	40
A177	500	60	50	30	20	0	0	10	10	0
A178	500	90	70	40	20	10	10	0	10	0
A179	500	30	30	60	20	60	40	50	50	10
A180	500	100	90	80	20	70	70	90	60	30
A181	500	90	90	n/e	80	60	100	100	80	90
A183	500	10	0	n/e	20	10	20	10	30	10
A185	500	100	80	n/e	30	50	40	30	30	30
A186	500	70	70	30	30	60	30	50	60	10
A187	500	50	40	50	20	10	20	10	20	10
A188	500	90	50	30	20	30	50	20	40	20

Número del Compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHIE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	OLPE
A189	500	100	100	90	70	70	80	90	50	30
A190	500	100	80	80	70	40	60	70	60	40
A191	500	100	30	30	30	20	10	30	20	30
A192	500	90	60	40	30	20	30	30	30	10
A193	500	70	60	60	30	10	10	30	30	10
A194	500	100	70	70	60	50	70	90	50	50
A195	500	n/e	60	n/e	20	n/e	10	10	20	0
A196	500	30	40	30	20	0	0	10	0	0
A197	500	100	10	10	10	0	0	10	20	0
A198	500	100	100	100	50	90	80	80	80	50
A199	500	n/e	40	n/e	10	30	20	10	50	0
A200	500	100	70	70	10	50	40	30	40	40
A201	500	100	100	90	40	80	70	100	80	30
A202	500	100	90	100	60	70	80	20	60	70
A203	500	100	90	50	20	60	50	60	70	0
A204	500	10	20	0	0	0	0	0	0	0
A205	500	80	60	n/e	80	80	60	60	80	40
A206	500	60	90	60	20	10	20	10	20	0
A207	500	100	100	90	90	100	60	100	90	20
A208	500	100	80	50	20	60	30	60	40	10
A209	125	30	10	0	0	20	10	0	30	10
A210	500	70	10	10	10	30	10	20	60	20
A211	500	100	100	100	60	100	100	90	100	60
A212	500	100	100	100	30	80	70	90	90	70
A213	500	100	90	100	70	100	100	100	100	90
A214	500	100	100	100	40	90	100	100	100	80
A215	500	100	60	90	60	20	30	30	60	20
A216	500	100	90	100	60	90	70	100	100	70
A218	500	100	80	80	70	60	60	60	70	70
A219	500	100	80	90	60	90	40	100	70	70
A220	500	100	100	90	80	60	40	20	90	60
A221	500	100	90	90	60	80	60	100	100	60
A222	500	80	60	n/e	70	80	70	60	90	20
A223	500	100	90	80	60	80	70	90	90	80
A224	500	100	90	n/e	80	40	40	80	80	40
A225	500	100	90	100	70	30	30	90	60	30
A226	500	100	100	100	50	90	90	100	100	90
A228	500	80	60	n/e	60	10	10	10	20	0
A229	500	10	0	n/e	10	10	0	0	20	0
A230	500	50	60	n/e	20	50	60	10	70	0
A231	500	100	90	n/e	60	60	50	60	80	60
A232	500	100	90	n/e	0	80	100	50	90	20
A233	500	100	100	n/e	70	70	60	50	60	20
A234	500	100	100	100	60	100	100	100	100	90
A235	500	10	40	20	20	30	30	10	40	0
A236	500	90	20	30	40	30	50	10	80	0
A237	500	60	10	0	50	20	10	70	50	10
A238	500	50	20	50	40	50	40	30	50	10

Método B

- 5 Se preparó una «formulación instantánea», conocida como la FI50, que contenía 50 g/L del principio activo «técnico» (es decir, no formulado) disolviendo el principio activo en una mezcla de disolventes orgánicos y emulsionante, y cuyos detalles se proporcionan en la tabla. Esta FI50 se mezcló a continuación con una pequeña cantidad variable de acetona para facilitar la disolución, antes de añadir una solución acuosa con un 1% v/v de sulfato de amonio + un 1% v/v de Empicol ESC70 (laurilétersulfato de sodio) adyuvante, como el diluyente acuoso, para formar una solución de pulverización acuosa que contiene una concentración predeterminada del principio activo (que varía dependiendo de la tasa de aplicación del principio activo a las plantas).
- 10

Composición de la mezcla de disolventes orgánicos y emulsionante utilizada como base para la formulación instantánea.

Componente	Proveedor	Descripción química	Número de registro CAS	Cantidad/% p/p
Emulsogen EL360™	Clariant	Etoxilato de aceite de ricino	61791-12-6	10.6
<i>N</i> -metil-pirrolidona	Se puede adquirir con facilidad	1-Metil-2-pirrolidona	872-50-4	42.2
Éter glicólico Dowanol DPM	Dow	Éter monometílico de dipropilenglicol	34590-94-8	42.2

- 5 Esta solución de pulverización acuosa se pulverizó a continuación sobre las plantas, después de aproximadamente 12 días de cultivo. Las plantas se cultivaron a partir de semillas plantadas en tierra estándar, colocadas en un invernadero en condiciones controladas (a 24/18 °C o 20/16 °C, día/noche; 16 horas de luz; 65% de humedad). Despues de la aplicación del pulverizado, las plantas se cultivaron posteriormente en un invernadero en las mismas condiciones y se regaron dos veces al día. Despues de 15 días se evaluó la prueba (100 = daño total a la planta; 0 = sin daño a la planta).
- 10

Los resultados se muestran en la Tabla C (A continuación). Un valor de n/e indica que esta combinación de maleza y compuesto de prueba no se estudió/evaluó.

15 Plantas de prueba:

Ipomoea hederacea (IPOHE), *Euphorbia heterophylla* (EPHHL), *Chenopodium album* (CHEAL), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Lolium perenne* (LOLPE), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Setaria faberi* (SETFA)

20 Tabla C – Control de especies de malezas por los compuestos de Fórmula (I) después de la aplicación posemergencia

Número compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMARE	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A4	500	100	80	100	100	40	70	80	100	90
A28	1000	100	90	100	100	40	100	100	100	70
A41	1000	100	90	100	20	100	100	50	100	60
A138	1000	100	100	100	40	100	100	100	100	100
A207	1000	100	90	70	100	100	100	100	90	20
A211	500	100	90	80	100	100	100	100	100	10
A213	1000	100	80	100	80	100	100	100	100	90
A220	1000	100	90	100	30	30	90	100	100	90
A226	1000	100	100	n/e	100	70	100	n/e	100	70

Método C

- 25 Se preparó una «formulación instantánea», conocida como la FI50, que contenía 50 g/L del principio activo «técnico» (es decir, no formulado) disolviendo el principio activo en una mezcla de disolventes orgánicos y emulsionante, y cuyos detalles se proporcionan en la tabla. Esta FI50 se mezcló a continuación con una pequeña cantidad variable de acetona para facilitar la disolución, antes de añadir una solución acuosa con un 1% v/v del adyuvante Empicol ESC70 3EO (laurilétersulfato de sodio) y un 1% v/v de sulfato de amonio, como el diluyente acuoso, para formar una solución de pulverización acuosa que contiene una concentración predeterminada del principio activo (que varía dependiendo de la tasa de aplicación del principio activo a las plantas).

30 Composición de la mezcla de disolventes orgánicos y emulsionante utilizada como base para la formulación instantánea.

Componente	Proveedor	Descripción química	Número de registro CAS	Cantidad/% p/p
Emulsogen EL360™	Clariant	Etoxilato de aceite de ricino	61791-12-6	10.6
<i>N</i> -metil-pirrolidona	Se puede adquirir con facilidad	1-Metil-2-pirrolidona	872-50-4	42.2

Componente	Proveedor	Descripción química	Número de registro CAS	Cantidad/% p/p
Éter glicólico Dowanol DPM	Dow	Éter monometílico de dipropil-englícol	34590-94-8	42.2

5 Esta solución de pulverización acuosa se pulverizó a continuación sobre las plantas, después de aproximadamente 21 días de cultivo. Las plantas se cultivaron a partir de semillas plantadas en tierra estándar, colocadas en un invernadero en condiciones controladas (a 24/18 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad). Después de la aplicación del pulverizado, las plantas se cultivaron posteriormente en un invernadero en las mismas condiciones y se regaron dos veces al día. La prueba se evaluó a los 21 días (100 = daño total a la planta; 0 = sin daño a la planta).

10 Los resultados se muestran en la Tabla D (A continuación). Un valor de n/e indica que esta combinación de maleza y compuesto de prueba no se estudió/evaluó.

15 Plantas de prueba:

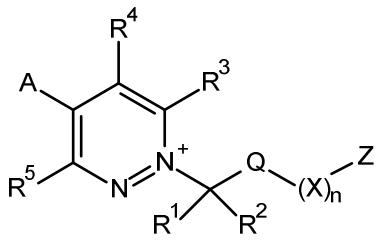
Ipomoea hederacea (IPOHE), *Amaranthus palmeri* (AMAPA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Eleusine indica* (ELEIN), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Conyza canadensis* (ERIC)

15 Tabla D – Control de las especies de malezas por los compuestos de Fórmula (I) después de la aplicación posemergencia

Número de compuesto	Tasa de aplicación g/Ha	AMAPA	IPOHE	ECHCG	ELEIN	LOLPE	ERIC
A3	400	65	83	13	15	25	100
A27	400	77	90	43	80	68	65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una especie zwitteriónica o una sal agronómicamente aceptable de este:



5

donde

R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -OR^{15a}, -N(R⁶)S(O)₂R¹⁵, -N(R⁶)C(O)R¹⁵, -N(R⁶)C(O)OR¹⁵, -N(R⁶)C(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R⁶)CHO, -N(R^{7a})₂ y -S(O)R¹⁵;

R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; y donde cuando R¹ se selecciona a partir del grupo constituido por -OR⁷, -OR^{15a}, -N(R⁶)S(O)₂R¹⁵, -N(R⁶)C(O)R¹⁵, -N(R⁶)C(O)OR¹⁵, -N(R⁶)C(O)NR¹⁶R¹⁷, -N(R⁶)CHO, -N(R^{7a})₂ y -S(O)R¹⁵, R² se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O;

Q es (CR^{1a}R^{2b})_m;

m es 0, 1, 2 o 3;

cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, halalquilo C₁-C₆, -OH, -OR⁷, -OR^{15a}, -NH₂, -NHR⁷, -NHR^{15a}, -N(R⁶)CHO, -NR^{7b}R^{7c} y -S(O)R¹⁵;

o

cada R^{1a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆ o un heterociclico de 3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O; y

R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, nitrógeno, -S(O)R¹⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y -N(R⁶)₂; cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ y -C(O)NR¹⁶R¹⁷;

cada R^{7a} se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵ -C(O)NR¹⁶R¹⁷ y -C(O)NR⁶R^{15a};

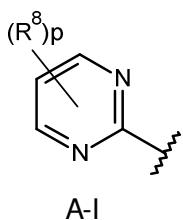
R^{7b} y R^{7c} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, -S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes; o

R^{7b} y R^{7c} junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo heterociclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N, O y S; y

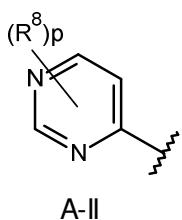
A es un heteroarilo de 6 miembros, que comprende 1, 2, 3, o 4 átomos de nitrógeno y donde el heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R⁸, que pueden ser idénticos o diferentes, y donde cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitrógeno, ciano, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -S(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂R¹⁵, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (alcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃), hidroxialquil C₁-C₆-(alcoxi C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃), haloalcoxi C₁-C₆, (haloalcoxi C₁-C₃)-(alquil C₁-C₃), alqueniloxi C₃-C₆, alquiniloxi C₃-C₆, N-cicloalquilamino C₃-C₆, -C(R⁶)=NOR⁶, fenilo, un heterociclico de

3 a 6 miembros, que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados individualmente entre N y O, y un heteroarilo de 5- o 6- miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dicho fenilo, heterociclico o heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes; y donde

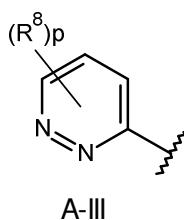
- cuando A está sustituido con 3 o 4 sustituyentes, cada R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, -NH₂, -NHR⁷, -N(R⁷)₂, -OH, -OR⁷, -C(O)NR¹⁶R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆; y
- 5 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, ciano, -OH, -N(R⁶)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;
- X se selecciona a partir del grupo constituido por cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y un heterociclico de 4 a 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, y donde dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclico están sustituidos opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes R⁹, y donde los restos CR¹R², Q y Z mencionados anteriormente se pueden unir a cualquier posición de dichos restos cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclico;
- 10 n es 0 o 1;
- Z se selecciona a partir del grupo constituido por -C(O)OR¹⁰, -CH₂OH, -CHO, -C(O)NHOR¹¹, -C(O)NHCN, -OC(O)NHOR¹¹, -OC(O)NHCN, -NR⁶C(O)NHOR¹¹, -NR⁶C(O)NHCN, -C(O)NHS(O)₂R¹², -OC(O)NHS(O)₂R¹², -NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹², -S(O)₂OR¹⁰, -OS(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NR⁶S(O)₂OR¹⁰, -NHS(O)₂R¹⁴, -S(O)OR¹⁰, -OS(O)OR¹⁰, -S(O)₂NHCN, -S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -S(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHCN, -OS(O)₂NHS(O)₂R¹², -OS(O)₂NHC(O)R¹⁸, -NR⁶S(O)₂NHCN, -NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸, -N(OH)C(O)R¹⁵, -ONHC(O)R¹⁵, -NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹², -P(O)(R¹³)(OR¹⁰), -P(O)H(OR¹⁰), -OP(O)(R¹³)(OR¹⁰), -NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰) y tetrazol;
- 15 R¹⁰ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y bencilo, y donde dicho fenilo o bencilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;
- 20 R¹¹ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;
- 25 R¹² se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, -N(R⁶)₂ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;
- 30 R¹³ se selecciona a partir del grupo constituido por -OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y fenilo;
- R¹⁴ es haloalquilo C₁-C₆;
- 35 R¹⁵ se selecciona a partir del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;
- R^{15a} es fenilo, donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹ que pueden ser idénticos o diferentes;
- 40 R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado individualmente entre N, O y S; y
- R¹⁸ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(R⁶)₂ y fenilo, y donde dicho fenilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁹, que pueden ser idénticos o diferentes;
- 45 y
r es 0, 1 o 2.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₆.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde cada R^{1a} y R^{2b} se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -OH y -NH₂.
- 50 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, donde m es 1 o 2.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆.
- 55 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde A se selecciona a partir del grupo constituido por las siguientes fórmulas A-I a A-VII



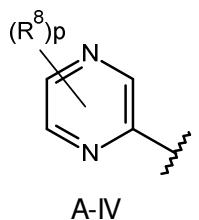
A-I



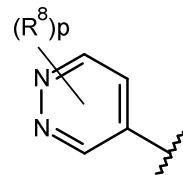
A-II



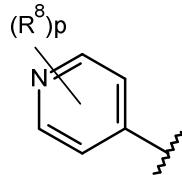
A-III



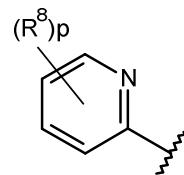
A-IV



A-V



A-VI

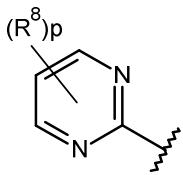


A-VII

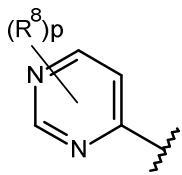
donde la línea irregular define el punto de unión a la parte restante de un compuesto de Fórmula (I), p es 0, 1 o 2 y R^8 es como se ha definido en la reivindicación 1.

5

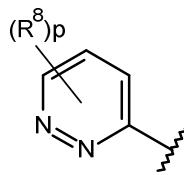
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde A se selecciona a partir del grupo constituido por las siguientes fórmulas A-I a A-V



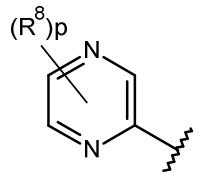
A-I



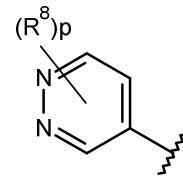
A-II



A-III



A-IV



A-V

10

donde la línea irregular define el punto de unión a la parte restante de un compuesto de Fórmula (I), p es 0, 1 o 2 y R^8 es como se ha definido en la reivindicación 1.

15

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, $-NH_2$, $-NHR^7$, $-N(R^7)_2$, $-OH$, $-OR^7$, $-S(O)R^{15}$, $-NR^6S(O)_2R^{15}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{16}R^{17}$, $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆.

20

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde cuando A está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por cloro, fluoro, ciano, $-NH_2$, $-N(Me)_2$, $-OMe$, $-S(O)_2Me$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, metilo y trifluorometilo.

25

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde A se selecciona a partir del grupo constituido por las fórmulas A-I a A-V y p es 0.

30

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Z se selecciona a partir del grupo constituido por $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2OR^{10}$ y $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde Z es $-C(O)OH$ o $-S(O)_2OH$.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde n es 0.

15. Una composición agroquímica que comprende una cantidad eficaz como herbicida de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un diluyente o portador agroquímicamente aceptable.

5 16. Un método para controlar el crecimiento de plantas no deseadas, que comprende aplicar un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición herbicida de acuerdo con la reivindicación 15, a las plantas no deseadas o al emplazamiento de estas.

17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 14, que comprende

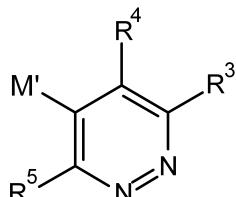
(i) ya sea
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (H)

15

donde

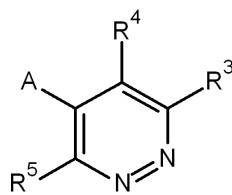
A es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8 y Hal es un halógeno o pseudohalógeno, con un compuesto de fórmula (J)

20



fórmula (J)

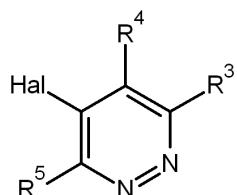
25 donde R³, R⁴ y R⁵ son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6 y M' es un organoestannano o un organoborano, en presencia de un catalizador de paladio, para obtener un compuesto de fórmula (X)



fórmula (X)

30

o (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (K)



fórmula (K)

donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6 y Hal es un halógeno o pseudohalógeno, con un compuesto de fórmula (L)

5

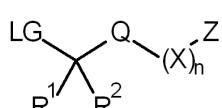
A—M'

fórmula (L)

donde

10 A es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8 y M' es un organoestannano o un organoborano, en presencia de un catalizador de paladio, para obtener un compuesto de fórmula (X);

15 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un agente alquilante de fórmula (W)



fórmula (W)

donde R^1 , R^2 , Q, X, Z y n

son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 12, 13 o 14, y LG es un grupo saliente adecuado, en un disolvente inerte o mezcla de disolventes inertes, a una temperatura de -78 °C a 150 °C, para obtener un compuesto de fórmula (I);

20 (iii) opcionalmente, hidrolizar parcial o totalmente un compuesto de fórmula (I) en presencia de un ácido adecuado.

18. Uso de un compuesto de fórmula (J) tal como se define en la reivindicación 17, en un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

25

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde para un compuesto de fórmula (J), M' es tributilestannano.

20. Uso de un compuesto de fórmula (X) tal como se define en la reivindicación 17, en un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

30

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde el compuesto de fórmula (X) se selecciona a partir grupo constituido por 2-piridazin-4-ilpirimidina, 4-piridazin-4-ilpirimidina, 3-piridazin-4-ilpiridazina, 2-piridazin-4-ilpirazina y 4-piridazin-4-ilpiridazina.

35 22. Un compuesto de fórmula (X) seleccionado a partir del grupo constituido por 2-piridazin-4-ilpirimidina, 4-piridazin-4-ilpirimidina, 3-piridazin-4-ilpiridazina y 2-piridazin-4-ilpirazina.