

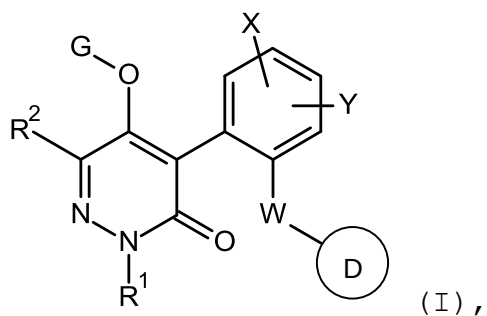
PIRIDAZINONAS SUSTITUIDAS COMO HERBICIDAS

La presente invención se refiere a fenilpiridazinadionas sustituidas y derivados de fenilpiridazinona sustituidos de fórmula (I) herbicidas, así como también a los procesos e intermedios utilizados para la preparación de tales derivados. La invención se refiere además a composiciones herbicidas que comprenden tales derivados, así como también al uso de tales compuestos y composiciones en el control del crecimiento de plantas no deseadas: en particular al uso en el control de malezas, tales como malezas dicotiledóneas latifolias, en cultivos de plantas útiles.

En el documento WO2009/086041 se describen piridazinonas herbicidas. Además, en el documento WO 2011/045271 se describen piridazinonas herbicidas sustituidas con heterocíclico de 5/6 miembros. Mientras tanto, el documento WO2013/160126 describe derivados de indolil-piridazinona, que exhiben actividad herbicida.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que las fenilpiridazinodionas sustituidas y los derivados de fenilpiridazinona sustituidos de fórmula (I) muestran una actividad herbicida sorprendentemente buena.

Por lo tanto, en un primer aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal o *N*-óxido de este, donde

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_2 -alquil C_1-C_2 -, alquenilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciano-alquilo C_1-C_4 , haloalquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 y haloalquinilo C_2-C_4 ;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxialquil C_1-C_6 -, alquilcarbonil C_1-C_6 -, -S(O)_malquilo C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , -C(alquil C_1-C_3)=N-O-alquilo C_1-C_3 y haloalquinilo C_2-C_6 ;

G es hidrógeno o C(O) R^3 ;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 -S-, alcoxi C_1-C_6 , -NR⁴R⁵ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y cicloalquilo C_3-C_6 , o R^4 y R^5 juntos pueden formar un anillo de morfolinilo; y,

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3 ;

X e Y son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , o halógeno;

D es un sistema anular de naftaleno sustituido o no sustituido, o un sistema anular heterocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado bicíclico de 8-10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno,

nitrógeno y azufre, y en donde, cuando D está sustituido, está sustituido en al menos un átomo de carbono del anillo con R⁸ y/o en al menos un átomo de nitrógeno del anillo con R⁹;

cada R⁸ es independientemente oxígeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, hidroxialquil C₁-C₆-, alquilcarbonil C₁-C₆-, haloalquilcarbonil C₁-C₆-, cicloalquilcarbonil C₃-C₆-, alquil C₁-C₆-S(O)_m-, -S(O)_m-haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -O-S(O)₂alquilo C₁-C₃, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-haloalquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-cicloalquilo C₃-C₆, ciano-alquil C₁-C₆-, -NR⁴R⁵, -C(alquil C₁-C₃)=N-O-alquilo C₁-C₃, -C(S)NH₂, alquilaminotiocarbonil C₁-C₆-, di(alquil C₁-C₆)aminotiocarbonil-, cicloalquilamino C₃-C₆-tiocarbonil-S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHC(O)alquilo C₁-C₃, alquilaminosulfonil C₁-C₆-, di(alquil C₁-C₆)aminosulfonil-, cicloalquilamino C₃-C₆-sulfonil-, -C(O)OH, -C(O)Oalquilo C₁-C₆, -C(O)NHS-(O)₂alquilo C₁-C₆, -C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁴R⁵, alquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino-, haloalquilcarbonilamino C₁-C₆-, haloalquilcarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino-, alcoxycarbonilamino C₁-C₆-, alcoxycarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino-, alquilsulfonilamino C₁-C₆-, alquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino-, haloalquilsulfonilamino C₁-C₆-, haloalquilsulfonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino-, cicloalquilsulfonilamino C₃-C₆-, cicloalquilsulfonil C₃-C₆(alquil C₁-C₆)amino-, alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-, alquilaminocarbonil C₁-C₆(alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino-, haloalquilaminocarbonilamino C₁-C₆-,

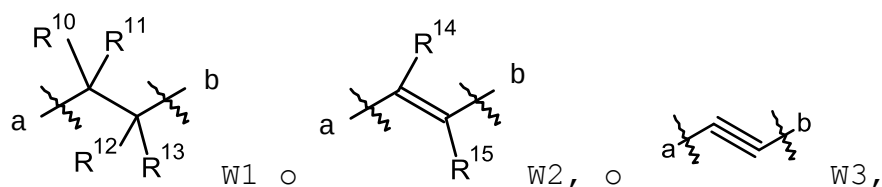
haloalquilamino C₁-C₆-carbonil(alquil C₁-C₆) amino,
 di(haloalquil C₁-C₆) aminocarbonilamino-, di(haloalquil C₁-
 C₆) amino-carbonil(alquil C₁-C₆) amino-, hidroxiamino-,
 hidrox(alquil C₁-C₆) amino, alcoxi amino C₁-C₆, alcoxi C₁-
 C₆(alquil C₁-C₆) amino, haloalcoxi amino C₁-C₆, haloalcoxi C₁-
 C₆(alquil C₁-C₆) amino; o un sistema anular seleccionado entre
 el grupo que consiste: en un anillo de fenilo, un anillo de
 heteroarilo de 5-6 miembros y un anillo de heterociclilo de
 3-6 miembros, en donde dicho sistema anular está sustituido
 con 0 a 5 R¹⁶;

m es un número entero de 0, 1 o 2;

cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
 hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆,
 alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-,
 alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, hidroxialquil C₁-C₆-,
 -alquil C₁-C₃-S(O)_m-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-
 haloalquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-cicloalquilo C₃-C₆,
 ciano-alquil C₁-C₆-, o un sistema anular seleccionado entre el
 grupo que consiste en: un anillo de fenilo, un anillo de
 heteroarilo de 5-6 miembros y un anillo de heterociclilo de
 3-6 miembros, en donde dicho sistema anular está sustituido
 con 0 a 5 R¹⁶;

cada R¹⁶ es independientemente halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y,

W es



en donde

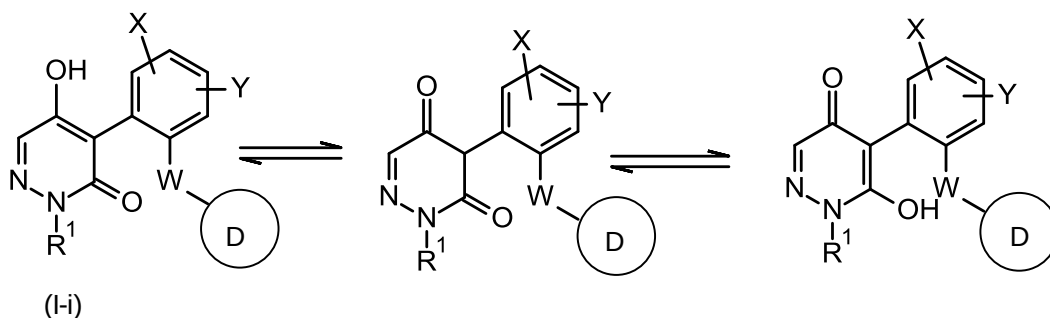
"a" indica el punto de unión al resto
 fenilpiridazinona/fenilpiridazina,

"b" indica el punto de unión al anillo D,
 R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , o haloalquilo C_1-C_3 ; o R^{10} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico C_3-C_6 ; y
 R^{11} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , o haloalquilo C_1-C_3 , con la condición de que cuando uno de R^{11} o R^{13} es halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 , el otro es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos y pueden estar presentes como un único enantiómero, pares de enantiómeros en cualquier proporción o, cuando haya más de un centro asimétrico presente, pueden contener diastereoisómeros en todas las proporciones posibles. Habitualmente, uno de los enantiómeros tiene una actividad biológica potenciada en comparación con las otras posibilidades.

De forma similar, donde hay alquenos disustituídos, estos pueden estar presentes en forma *E* o *Z* o como mezclas de ambas en cualquier proporción.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden estar en equilibrio con formas tautoméricas alternativas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-i), es decir, un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es hidrógeno y G es hidrógeno, se pueden representar en al menos tres formas tautoméricas:



Se apreciará que todas las formas tautoméricas (tautómeros individuales o mezclas de estos), mezclas racémicas e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Cada resto alquilo ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxi, alquiltio, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, *et al.*) puede ser de cadena lineal o ramificada. Típicamente, el alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo o *n*-hexilo. Los grupos alquilo generalmente son grupos alquilo C₁-C₆ (excepto cuando ya se definieron más estrechamente), pero son preferiblemente grupos alquilo C₁-C₄ o grupos alquilo C₁-C₃, y, más preferiblemente, son grupos alquilo C₁-C₂ (tal como metilo).

Los restos alqueno y alquino pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas, y los restos alqueno, cuando sea apropiado, pueden tener la configuración (*E*) o (*Z*). Los restos alqueno o alquino son normalmente alqueno C₂-C₄ o alquino C₂-C₄, más específicamente vinilo, alilo, etinilo, propargilo o prop-1-ino. Los restos alqueno y alquino pueden contener uno o más dobles y/o triples enlaces en cualquier combinación; pero preferiblemente contienen solamente un doble enlace (para el alqueno) o solamente un triple enlace (para el alquino).

Preferiblemente, el término cicloalquilo se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva el término "arilo" significa preferiblemente fenilo. El término "heteroarilo" como se usa en este documento significa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico que contiene

al menos un heteroátomo de anillo. Preferiblemente, los sistemas anulares monocíclicos contendrán 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, y los sistemas anulares bicíclicos contendrán 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Típicamente un anillo de heteroarilo monocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en anillo de furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, o 1,3,5-triazinilo.

Típicamente un sistema anular heteroarilo bicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en un sistema anular de indolizina, indol, iso-indol, 3-H-indol, benzofurano, benzotiofeno, 1H-indazol, benzoimidazol, benzotiazol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinoxalina, 1-8-naftiridina, o pteridina.

Los grupos heterociclilo y anillos heterocíclicos (ya sea solos o como parte de un grupo más grande, como heterociclil-alquil-) son sistemas anulares que contienen al menos un heteroátomo y pueden estar en forma mono o bicíclica y pueden estar parcialmente saturados o completamente saturados. Preferiblemente, los grupos heterociclilo contendrán hasta dos heteroátomos que se elegirán entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen oxetanilo, tietanilo, azetidino y 7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo. Los grupos heterociclilo que contienen un solo átomo de oxígeno como heteroátomo son los

más preferidos.

Halógeno (o halo) incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Lo mismo se aplica correspondientemente a halógeno en el contexto de otras definiciones, como haloalquilo o halofenilo.

Grupos haloalquilo que tienen una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo, heptafluoro-n-propilo y perfluoro-n-hexilo.

Los grupos alcoxi tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o *tert*-butoxi o un isómero de pentiloxi o hexiloxi, preferiblemente metoxi y etoxi. También se debe apreciar que dos sustituyentes alcoxi pueden estar presentes en el mismo átomo de carbono.

Haloalcoxi es, por ejemplo, a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-tricloroetoxi, preferiblemente difluorometoxi, 2-cloroetoxi o trifluorometoxi.

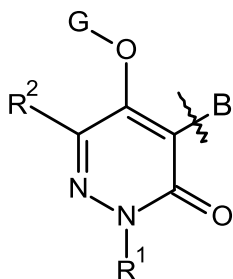
Alquil C₁-C₆-S- (alquiltio) es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio o *terc*-butiltio, preferiblemente metiltio o etiltio.

Alquil C₁-C₆-S(O)- (alquilsulfinilo) es, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, n-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, sec-butilsulfinilo o *terc*-butilsulfinilo, preferiblemente

metilsulfinilo o etilsulfinilo.

Alquil $C_1-C_6-S(O)_2-$ (alquilsulfonilo) es, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo o terc-butilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo o etilsulfonilo.

Se hace referencia al grupo Q



(Q) en la presente como el resto de piridazinodiona/piridazinona, donde B indica el punto de unión al resto de la molécula (es decir, al resto fenil-W-D sustituido opcionalmente).

La presente invención también incluye sales agronómicamente aceptables que los compuestos de fórmula (I) puedan formar con aminas (por ejemplo, amoniaco, dimetilamina y trietilamina), bases de metales alcalinos y metales alcalinotérreos o bases de amonio cuaternario. Entre los hidróxidos, óxidos, alcóxidos, hidrogenocarbonatos y carbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos empleados como formadores de sales, cabe destacar los hidróxidos, alcóxidos, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente los de sodio, magnesio y calcio. También puede usarse la sal de trimetilsulfonio correspondiente. Los compuestos de fórmula (I) según la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sal.

Los valores preferentes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , W, D, G, X, Y, Z, y m son como se

expuso anteriormente, y un compuesto de fórmula (I) según la invención puede comprender cualquier combinación de dichos valores. El experto apreciará que los valores para cualquier conjunto específico de realizaciones pueden combinarse con valores para cualquier otro conjunto de realizaciones donde tales combinaciones no son mutuamente excluyentes.

Preferiblemente R^1 se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, etilo, propilo (en particular *n*- o *c*-propilo), propargilo o haloalquilo C_1 . Más preferiblemente, R^1 es metilo, etilo, ciclopropilo, propargilo o fluoroalquilo C_1 . Aún más preferiblemente, R^1 es metilo, etilo, ciclopropilo o propargilo. Más preferiblemente, R^1 es metilo.

Preferiblemente R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y haloalquinilo C_2-C_6 . Más preferiblemente R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, flúor, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo y metoximetilo, más preferiblemente aún cloro, ciclopropilo, trifluorometilo o metilo, lo más preferiblemente cloro o metilo. En un conjunto de realizaciones de la presente invención, R^2 es hidrógeno. Además en un conjunto de realizaciones R^2 es ciclopropilo, en un tercer conjunto de realizaciones R^2 es metilo, en un cuarto conjunto de realizaciones R^2 es trifluorometilo, y en un quinto conjunto de realizaciones R^2 es cloro. Como se describe en este documento, G puede ser hidrógeno o $-C(O)-R^3$, y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6-S- , alcoxi C_1-C_6 , $-NR^4R^5$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R^6 . Como se define en este documento, cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6- , y cicloalquilo C_3-C_6 ; o pueden formar juntos un anillo de morfolinilo. Preferiblemente cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi. R^6 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3 . Preferiblemente, R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi.

Preferiblemente R^3 es alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , alcoxi C_1-C_4 , o $-NR^4R^5$ en donde R^4 y R^5 forman juntos un anillo de morfolinilo. Más preferiblemente R^3 es isopropilo, *t*-butilo, metilo, etilo, propargilo, metoxi, etoxi, o *terc*-butoxi

En un conjunto de realizaciones, G es hidrógeno o $-C(O)-R^3$, donde R^3 es alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 o alcoxi C_1-C_3 . En un conjunto adicional de realizaciones G es hidrógeno o $-C(O)-R^3$, en donde R^3 es isopropilo, *t*-butilo, metilo, etilo, propargilo o metoxi. Sin embargo, es particularmente preferible que G sea hidrógeno, o $-C(O)-R^3$ en donde R^3 es isopropilo.

X es preferiblemente hidrógeno, halógeno, o haloalquilo C_1 , más preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, o fluoroalquilo C_1 y más preferiblemente aún, hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo. En un conjunto de realizaciones es preferible que X esté *orto* (posición 6) con respecto al resto de piridazinona/piridazina-diona (grupo Q). Es particularmente preferible que X sea flúor, cloro o haloalquilo C_1 (en particular fluoroalquilo C_1) y esté *orto* (posición 6) con respecto al resto piridazinona/piridazina-diona (grupo Q). Más preferiblemente, X es fluoro y está *orto* (posición 6) con respecto al resto piridazinona/piridazina-

diona.

Y es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, haloalquilo C_1-C_3 , o halógeno. Más preferiblemente, Y es hidrógeno, cloro, flúor o bromo.

En un conjunto de realizaciones es preferible que Y esté orto (posición 3) con respecto al resto -W-D. En un conjunto adicional de realizaciones, Y está en *para* respecto al resto piridazinona/piridazinodiona (grupo Q).

Es particularmente preferible que Y esté orto (posición 3) con respecto al resto -W-D y sea halógeno, en particular cloro o flúor; más preferiblemente cloro.

En un conjunto de realizaciones particularmente preferible, X es fluoro y está orto (posición 6) con respecto al resto piridazinona/piridazina-diona e Y es cloro y está orto (posición 3) con respecto al resto -W-D.

Como se describe en este documento, D es un sistema anular de naftaleno sustituido o no sustituido, o un sistema anular heterocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado bicíclico de 8-10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en donde cuando D está sustituido, está sustituido en al menos un átomo de carbono del anillo con R^8 y/o en al menos un átomo de nitrógeno del anillo con R^9 . En un conjunto de realizaciones preferidas, el sistema anular D está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

Preferiblemente D es un sistema anular de naftaleno sustituido o no sustituido o es un anillo heterocíclico bicíclico de 8-10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados selectivamente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Más

preferiblemente D es un sistema anular sustituido o no sustituido (con al menos un R⁸ y/o R⁹, como se describe en este documento) de naftaleno, indolizina, indol, iso-indol, indolina, isoindolina, 3-H-indol, benzofurano, benzotiofeno, 1H-indazol, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzodioxol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina, cinolina, ftalazina, quinoxalina, 1-8-naftiridina, pteridina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, imidazo[1,2-a]pirazina o 1H-benzotriazol.

Incluso más preferiblemente D es un sistema anular sustituido o no sustituido (con al menos un R⁸ y/o R⁹, como se describe en este documento) de naftaleno, indolizina, indol, iso-indol, 3-H-indol, benzofurano, benzotiofeno, 1H-indazol, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina, cinolina, ftalazina, quinoxalina, 1-8-naftiridina, o pteridina.

Más preferiblemente en tales realizaciones, D es un anillo sustituido o no sustituido (como se describe en este documento) de naftaleno, quinolina, tetrahydroquinolina, indol, o benzoxazol.

Preferiblemente, cada R⁸ es independientemente oxígeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, hidroxialquil C₁-C₆-, alquilcarbonil C₁-C₆-, haloalquilcarbonil C₁-C₆-, cicloalquilcarbonil C₃-C₆-, alquil C₁-C₆-S(O)_m-, -S(O)_m-haloalquilo C₁-C₆, -S(O)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -O-S(O)₂alquilo C₁-C₃, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-alquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-haloalquilo C₁-C₆, -alquil C₁-C₃-S(O)_m-cicloalquilo C₃-C₆,

ciano-alquil C_1-C_6 --, $-NR^4R^5$, $-C(\text{alquil } C_1-C_3)=N-O-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-C(S)NH_2$, alquilaminotiocarbonil C_1-C_6 -, di(alquil C_1-C_6)aminotiocarbonil-, cicloalquilamino C_3-C_6 --tiocarbonil- $S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHC(O)\text{alquilo } C_1-C_3$, alquilaminosulfonil C_1-C_6 -, di(alquil C_1-C_6)aminosulfonil-, cicloalquilamino C_3-C_6 -sulfonil-, $-C(O)OH$, $-C(O)O\text{alquilo } C_1-C_6$, $-C(O)NHS-(O)_2\text{alquilo } C_1-C_6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^4R^5$, alquilcarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino-, haloalquilcarbonilamino C_1-C_6 -, haloalquilcarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino-, alcoxicarbonilamino C_1-C_6 -, alcoxicarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino-, alquilsulfonilamino C_1-C_6 -, alquilsulfonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino-, haloalquilsulfonilamino C_1-C_6 -, haloalquilsulfonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino-, cicloalquilsulfonilamino C_3-C_6 -, cicloalquilsulfonil C_3-C_6 (alquil C_1-C_6)amino-, alquilaminocarbonilamino C_1-C_6 -, alquilaminocarbonil C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino, di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilamino-, haloalquilaminocarbonilamino C_1-C_6 -, haloalquilamino C_1-C_6 -carbonil(alquil C_1-C_6)amino, di(haloalquil C_1-C_6)aminocarbonilamino-, di(haloalquil C_1-C_6)amino-carbonil(alquil C_1-C_6)amino-, hidroxiamino-, hidrox(alquil C_1-C_6)amino, alcoxiamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino, haloalcoxiamino C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 (alquil C_1-C_6)amino;

Más preferiblemente cada R^8 es independientemente oxígeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxialquil C_1-C_6 -, alquilcarbonil C_1-C_6 -, alquil $C_1-C_6-S(O)_m$ -, amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , $-C(\text{alquil } C_1-C_3)=N-O-\text{alquilo } C_1-C_3$ o haloalquinilo C_2-C_6 .

Incluso más preferiblemente cada R^8 es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 . Incluso más preferiblemente aún cada R^8 es independientemente alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cloro, flúor, hidroxilo, o alcoxi C_1-C_3 .

Preferiblemente cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , o alquiltio C_1-C_4 . Más preferiblemente cada R^9 es independientemente, alquilo C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 . Incluso más preferiblemente cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_4 . Más preferiblemente cada R^9 es metilo.

m es un número entero de 0, 1 o 2. Preferiblemente, m es 0 o 2.

W actúa como un grupo conector, que une el sistema anular D al resto de la molécula (es decir, al grupo fenil-piridazinona/fenil-piridazina diona). Los compuestos de fórmula (I) en donde el conector es W1 y W3 son herbicidas, mientras que los compuestos de fórmula (I) en donde el conector es W2 pueden ser no solo herbicidas, sino también intermediarios útiles en la producción de compuestos de fórmula (I) con conectores W1. Por tanto, en un conjunto de realizaciones, W es W1 o W3 (preferiblemente W1), mientras que en un segundo conjunto de realizaciones, W es W2.

Ejemplos específicos de W incluyen $-CH_2-CH_2-$, y $-CH=CH-$,

$-C\equiv C-$, *cis* $\begin{array}{c} \tilde{H} \\ | \\ H_2C-CH \\ | \end{array}$ y *trans*. $\begin{array}{c} \tilde{H} \\ | \\ H_2C-CH \\ | \end{array}$ En realizaciones preferidas W es $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$.

Preferiblemente R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En un conjunto de realizaciones R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} son todos hidrógeno.

Preferiblemente R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C_1-C_3 . En un conjunto de realizaciones R^{14} y R^{15} son los dos hidrógeno.

En un conjunto de realizaciones preferidas en un compuesto de fórmula (I),

R^1 es metilo, etilo, ciclopropilo, propargilo o fluoroalquilo C_1 ;

R^2 es cloro, ciclopropilo, trifluorometilo o metilo;

G es hidrógeno o $-C(O)-R^3$, en donde R^3 es isopropilo, t-butilo, metilo, etilo, propargilo, metoxi, etoxi, o *terc-butoxi*;

X es flúor, cloro o haloalquilo C_1 y está *orto* con respecto al resto piridazinona/piridazina-diona;

Y es hidrógeno, cloro, flúor, o bromo y *orto* con respecto al resto -W-D;

D es un sistema anular de naftaleno sustituido o no sustituido, o un sistema anular heterocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado bicíclico de 8-10 miembros sustituido o no sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en donde, cuando D está sustituido, está sustituido en al menos un átomo de carbono del anillo con R^8 y/o en al menos un átomo de nitrógeno del anillo con R^9 ;

cada R^8 es independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

cada R^9 es independientemente, alquilo C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 ;

W es W_1 ; y

R^{10} , R^{11} , R^{12} , y R^{13} son todos hidrógeno.

En un conjunto de realizaciones incluso más preferido en un compuesto de fórmula (I),

R^1 es metilo;

R² es metilo;

G es hidrógeno o -C(O)-R³, en donde R³ es isopropilo, t-butilo, metilo, etilo, propargilo, metoxi, etoxi, o terc-butoxi;

X es fluoro y está *orto* con respecto al resto piridazinona/piridazina-diona;

Y es cloro y *orto* con respecto al resto -W-D;

D es un sistema anular sustituido o no sustituido de naftaleno, indolizina, indol, iso-indol, indolina, isoindolina, 3-H-indol, benzofurano, benzotiofeno, 1H-indazol, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzodioxol, purina, 4H-quinolizina, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina, cinolina, ftalazina, quinoxalina, 1-8-naftiridina, pteridina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, imidazo[1,2-a]pirazina o 1H-benzotriazol ring system y en donde cuando D está sustituido, está sustituido en uno o dos átomos de carbono del anillo con R⁸ y/o en un átomo de nitrógeno del anillo con R⁹;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cloro, flúor, hidroxilo, o alcoxi C₁-C₃;

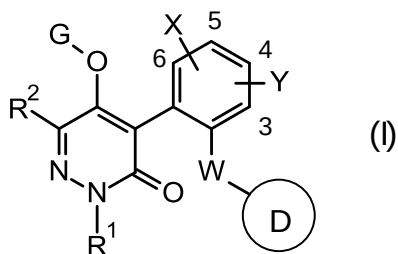
R⁹ es alquilo C₁-C₄;

W es W₁; y

R¹⁰, R¹¹, R¹², y R¹³ son todos hidrógeno.

Las tablas 1 a 4 ilustran a continuación 2752 ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) de la invención.

Compuestos herbicidas de la presente invención. El sistema de numeración utilizado para describir las posiciones de X e Y se muestra únicamente a efectos de claridad.



La **Tabla 1** proporciona 688 compuestos A-1.001 a A-1.688 de fórmula (I) como se mostró anteriormente, en donde G es hidrógeno, W es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y R^1 , R^2 , X, Y, D son como se definió para los Compuestos N.^{os} 1.001 a 1.688 respectivamente en la siguiente Tabla A.

Tabla A Definiciones de sustituyentes de R^1 , R^2 , X, Y y D para compuestos de fórmula (I)

Comp. N.º	R^1	R^2	X	Y	D
1.001	-Me	-Me	6-F	3-F	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.002	-Me	-Me	6-F	3-F	1H-indol-4-il-
1.003	-Me	-Me	6-F	3-F	1H-indol-5-il-
1.004	-Me	-Me	6-F	3-F	1H-indol-6-il-
1.005	-Me	-Me	6-F	3-F	1-metilindol-4-il-
1.006	-Me	-Me	6-F	3-F	1-metilindol-5-il-
1.007	-Me	-Me	6-F	3-F	1-metilindol-6-il-
1.008	-Me	-Me	6-F	3-F	1-naftil-
1.009	-Me	-Me	6-F	3-F	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.010	-Me	-Me	6-F	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.011	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.012	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-

1.013	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.014	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.015	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.016	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.017	-Me	-Me	6-F	3-F	2-naftil-
1.018	-Me	-Me	6-F	3-F	4-quinolil-
1.019	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.020	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.021	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.022	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.023	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.024	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.025	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.026	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1-naftil-
1.027	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-(trifluorometil)-4- quinolil-
1.028	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.029	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.030	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.031	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.032	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.033	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.034	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.035	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-naftil-
1.036	-Me	-Me	6-F	3-Cl	4-quinolil-
1.037	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-

1.038	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1H-indol-4-il-
1.039	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1H-indol-5-il-
1.040	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1H-indol-6-il-
1.041	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1-metilindol-4-il-
1.042	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1-metilindol-5-il-
1.043	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1-metilindol-6-il-
1.044	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1-naftil-
1.045	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.046	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.047	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.048	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.049	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.050	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.051	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.052	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.053	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-naftil-
1.054	-Me	-Me	6-Cl	3-F	4-quinolil-
1.055	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.056	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.057	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.058	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.059	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.060	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.061	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.062	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1-naftil-

1.063	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.064	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.065	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.066	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.067	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.068	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.069	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.070	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.071	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-naftil-
1.072	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	4-quinolil-
1.073	-Me	-Cl	6-F	3-F	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.074	-Me	-Cl	6-F	3-F	1H-indol-4-il-
1.075	-Me	-Cl	6-F	3-F	1H-indol-5-il-
1.076	-Me	-Cl	6-F	3-F	1H-indol-6-il-
1.077	-Me	-Cl	6-F	3-F	1-metilindol-4-il-
1.078	-Me	-Cl	6-F	3-F	1-metilindol-5-il-
1.079	-Me	-Cl	6-F	3-F	1-metilindol-6-il-
1.080	-Me	-Cl	6-F	3-F	1-naftil-
1.081	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.082	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.083	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.084	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-

1.085	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.086	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.087	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.088	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.089	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-naftil-
1.090	-Me	-Cl	6-F	3-F	4-quinolil-
1.091	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.092	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.093	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.094	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.095	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.096	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.097	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.098	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1-naftil-
1.099	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-(trifluorometil)-4- quinolil-
1.100	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.101	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.102	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.103	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.104	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.105	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.106	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.107	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-naftil-
1.108	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	4-quinolil-
1.109	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-

1.110	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1H-indol-4-il-
1.111	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1H-indol-5-il-
1.112	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1H-indol-6-il-
1.113	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1-metilindol-4-il-
1.114	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1-metilindol-5-il-
1.115	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1-metilindol-6-il-
1.116	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1-naftil-
1.117	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.118	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.119	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.120	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.121	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.122	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.123	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.124	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.125	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-naftil-
1.126	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	4-quinolil-
1.127	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.128	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.129	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.130	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.131	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.132	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.133	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.134	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-naftil-

1.135	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.136	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.137	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.138	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.139	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.140	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.141	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.142	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.143	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-naftil-
1.144	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	4-quinolil-
1.145	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.146	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1H-indol-4-il-
1.147	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1H-indol-5-il-
1.148	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1H-indol-6-il-
1.149	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1-metilindol-4-il-
1.150	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1-metilindol-5-il-
1.151	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1-metilindol-6-il-
1.152	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1-naftil-

1.153	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.154	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.155	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.156	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.157	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.158	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.159	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.160	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.161	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-naftil-
1.162	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	4-quinolil-
1.163	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.164	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.165	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.166	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.167	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1-metilindol-4-il-

1.168	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.169	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.170	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1-naftil-
1.171	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.172	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.173	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.174	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.175	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.176	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.177	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.178	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.179	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-naftil-
1.180	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	4-quinolil-
1.181	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.182	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1H-indol-4-il-

1.183	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1H-indol-5-il-
1.184	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1H-indol-6-il-
1.185	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1-metilindol-4-il-
1.186	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1-metilindol-5-il-
1.187	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1-metilindol-6-il-
1.188	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1-naftil-
1.189	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-(trifluorometil)-4- quinolil-
1.190	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.191	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.192	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.193	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.194	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.195	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.196	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.197	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-naftil-

1.198	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	4-quinolil-
1.199	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.200	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.201	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.202	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.203	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.204	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.205	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.206	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1-naftil-
1.207	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-(trifluorometil)-4- quinolil-
1.208	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.209	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.210	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.211	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.212	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-

1.213	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.214	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.215	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-naftil-
1.216	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	4-quinolil-
1.217	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.218	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1H-indol-4-il-
1.219	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1H-indol-5-il-
1.220	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1H-indol-6-il-
1.221	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1-metilindol-4-il-
1.222	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1-metilindol-5-il-
1.223	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1-metilindol-6-il-
1.224	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1-naftil-
1.225	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-(trifluorometil)-4- quinolil-
1.226	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.227	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6- il-

1.228	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.229	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.230	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.231	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.232	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.233	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-naftil-
1.234	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	4-quinolil-
1.235	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.236	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1H-indol-4-il-
1.237	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.238	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.239	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.240	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.241	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.242	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1-naftil-

1.243	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.244	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.245	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.246	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.247	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.248	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.249	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.250	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.251	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-naftil-
1.252	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	4-quinolil-
1.253	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.254	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1H-indol-4-il-
1.255	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1H-indol-5-il-
1.256	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1H-indol-6-il-
1.257	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1-metilindol-4-il-

1.258	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1-metilindol-5-il-
1.259	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1-metilindol-6-il-
1.260	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1-naftil-
1.261	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-(trifluorometil)-4-quinolil-
1.262	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-etil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.263	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-benzoxazol-6-il-
1.264	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.265	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.266	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.267	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.268	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-quinolil-
1.269	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-naftil-
1.270	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	4-quinolil-
1.271	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il-
1.272	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1H-indol-4-il-

1.273	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1H-indol-5-il-
1.274	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1H-indol-6-il-
1.275	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-4-il-
1.276	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-5-il-
1.277	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metilindol-6-il-
1.278	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-naftil-
1.279	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-(trifluorometil)-4- quinolil-
1.280	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-etil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.281	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-benzoxazol-6- il-
1.282	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-6-il-
1.283	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.284	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.285	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.286	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-quinolil-
1.287	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-naftil-

1.288	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	4-quinolil-
1.289	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.290	-Me	-Me	6-F	3-F	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.291	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.292	-Me	-Me	6-F	3-F	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-
1.293	-Me	-Me	6-F	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.294	-Me	-Me	6-F	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.295	-Me	-Me	6-F	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3- b]piridinil-
1.296	-Me	-Me	6-F	3-F	5-benzofuranil-
1.297	-Me	-Me	6-F	3-F	6-benzotiofenil-
1.298	-Me	-Me	6-F	3-F	5-benzotiofenil-
1.299	-Me	-Me	6-F	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.300	-Me	-Me	6-F	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.301	-Me	-Me	6-F	3-F	3-metil-6-1,2- benzoxazolil-
1.302	-Me	-Me	6-F	3-F	5-2-oxo-3H-1,3- benzoxazolil-
1.303	-Me	-Me	6-F	3-F	6-1-metilindazolil-
1.304	-Me	-Me	6-F	3-F	5-1-metilindazolil-
1.305	-Me	-Me	6-F	3-F	6-1-metilindolil-
1.306	-Me	-Me	6-F	3-F	5-1-metilindolil-
1.307	-Me	-Me	6-F	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.308	-Me	-Me	6-F	3-F	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.309	-Me	-Me	6-F	3-F	2-1,3-benzoxazolil-

1.310	-Me	-Me	6-F	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.311	-Me	-Me	6-F	3-F	5-2,2-dimetil-1,3-benzodioxolil-
1.312	-Me	-Me	6-F	3-F	6-2,2-dimetil-3H-benzofuranil-
1.313	-Me	-Me	6-F	3-F	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.314	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.315	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.316	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.317	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.318	-Me	-Me	6-F	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.319	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.320	-Me	-Me	6-F	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.321	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-benzofuranil-
1.322	-Me	-Me	6-F	3-Cl	6-benzotiofenil-
1.323	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.324	-Me	-Me	6-F	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.325	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.326	-Me	-Me	6-F	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.327	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.328	-Me	-Me	6-F	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.329	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.330	-Me	-Me	6-F	3-Cl	6-1-metilindolil-

1.331	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.332	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.333	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.334	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.335	-Me	-Me	6-F	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.336	-Me	-Me	6-F	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.337	-Me	-Me	6-F	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.338	-Me	-Me	6-F	3-Cl	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-
1.339	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.340	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.341	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.342	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-
1.343	-Me	-Me	6-Cl	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.344	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.345	-Me	-Me	6-Cl	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3- b]piridinil-
1.346	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-benzofuranil-
1.347	-Me	-Me	6-Cl	3-F	6-benzotiofenil-
1.348	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-benzotiofenil-
1.349	-Me	-Me	6-Cl	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.350	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.351	-Me	-Me	6-Cl	3-F	3-metil-6-1,2- benzoxazolil-

1.352	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.353	-Me	-Me	6-Cl	3-F	6-1-metilindazolil-
1.354	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-1-metilindazolil-
1.355	-Me	-Me	6-Cl	3-F	6-1-metilindolil-
1.356	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-1-metilindolil-
1.357	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.358	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-dioxiisoindolin-5-ilo
1.359	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-1,3-benzoxazolil-
1.360	-Me	-Me	6-Cl	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.361	-Me	-Me	6-Cl	3-F	5-2,2-dimetil-1,3-benzodioxolil-
1.362	-Me	-Me	6-Cl	3-F	6-2,2-dimetil-3H-benzofuranil-
1.363	-Me	-Me	6-Cl	3-F	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.364	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.365	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.366	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.367	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.368	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.369	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.370	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.371	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-benzofuranil-
1.372	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	6-benzotiofenil-

1.373	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.374	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.375	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.376	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.377	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.378	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.379	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.380	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindolil-
1.381	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.382	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.383	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-dioxiisoindolin-5-ilo
1.384	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.385	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.386	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3-benzodioxolil-
1.387	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H-benzofuranil-
1.388	-Me	-Me	6-Cl	3-Cl	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.389	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.390	-Me	-Cl	6-F	3-F	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.391	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.392	-Me	-Cl	6-F	3-F	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.393	-Me	-Cl	6-F	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-

1.394	-Me	-Cl	6-F	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.395	-Me	-Cl	6-F	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.396	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-benzofuranil-
1.397	-Me	-Cl	6-F	3-F	6-benzotiofenil-
1.398	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-benzotiofenil-
1.399	-Me	-Cl	6-F	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.400	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.401	-Me	-Cl	6-F	3-F	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.402	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.403	-Me	-Cl	6-F	3-F	6-1-metilindazolil-
1.404	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-1-metilindazolil-
1.405	-Me	-Cl	6-F	3-F	6-1-metilindolil-
1.406	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-1-metilindolil-
1.407	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.408	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-metil-1,3-dioxo-isoindolin-5-ilo
1.409	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-1,3-benzoxazolil-
1.410	-Me	-Cl	6-F	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.411	-Me	-Cl	6-F	3-F	5-2,2-dimetil-1,3-benzodioxolil-
1.412	-Me	-Cl	6-F	3-F	6-2,2-dimetil-3H-benzofuranil-
1.413	-Me	-Cl	6-F	3-F	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.414	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.415	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-

1.416	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.417	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.418	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.419	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.420	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.421	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-benzofuranil-
1.422	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	6-benzotiofenil-
1.423	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.424	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.425	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.426	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.427	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.428	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.429	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.430	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	6-1-metilindolil-
1.431	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.432	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.433	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-dioxiisoindolin-5-ilo
1.434	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.435	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.436	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3-benzodioxolil-
1.437	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H-benzofuranil-

1.438	-Me	-Cl	6-F	3-Cl	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.439	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.440	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.441	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.442	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.443	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.444	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.445	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.446	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-benzofuranil-
1.447	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	6-benzotiofenil-
1.448	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-benzotiofenil-
1.449	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.450	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.451	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.452	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.453	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	6-1-metilindazolil-
1.454	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-1-metilindazolil-
1.455	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	6-1-metilindolil-
1.456	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-1-metilindolil-
1.457	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.458	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-dioxoisoindolin-5-ilo
1.459	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-1,3-benzoxazolil-

1.460	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.461	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	5-2,2-dimetil-1,3-benzodioxolil-
1.462	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	6-2,2-dimetil-3H-benzofuranil-
1.463	-Me	-Cl	6-Cl	3-F	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.464	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.465	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.466	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.467	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.468	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.469	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.470	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.471	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-benzofuranil-
1.472	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-benzotiofenil-
1.473	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.474	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.475	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.476	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.477	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.478	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.479	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.480	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindolil-

1.481	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.482	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.483	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.484	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.485	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.486	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.487	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.488	-Me	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-
1.489	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.490	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.491	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.492	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-
1.493	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.494	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.495	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3- b]piridinil-
1.496	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-benzofuranil-
1.497	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	6-benzotiofenil-

1.498	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-benzotiofenil-
1.499	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.500	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.501	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	3-metil-6-1,2- benzoxazolil-
1.502	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-2-oxo-3H-1,3- benzoxazolil-
1.503	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	6-1-metilindazolil-
1.504	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-1-metilindazolil-
1.505	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	6-1-metilindolil-
1.506	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-1-metilindolil-
1.507	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.508	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.509	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-1,3-benzoxazolil-
1.510	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.511	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.512	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-

1.513	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-F	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.514	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.515	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.516	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.517	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.518	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.519	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.520	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.521	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-benzofuranil-
1.522	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	6-benzotiofenil-
1.523	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.524	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.525	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.526	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.527	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-

1.528	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.529	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.530	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	6-1-metilindolil-
1.531	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.532	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.533	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.534	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.535	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.536	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.537	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.538	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-F	3-Cl	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-
1.539	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.540	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.541	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.542	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-

1.543	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.544	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.545	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.546	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-benzofuranil-
1.547	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	6-benzotiofenil-
1.548	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-benzotiofenil-
1.549	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.550	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.551	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.552	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.553	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	6-1-metilindazolil-
1.554	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-1-metilindazolil-
1.555	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	6-1-metilindolil-
1.556	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-1-metilindolil-
1.557	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-2-oxoindolinil-

1.558	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.559	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-1,3-benzoxazolil-
1.560	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.561	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.562	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.563	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-F	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-
1.564	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.565	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.566	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.567	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-
1.568	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.569	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.570	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3- b]piridinil-
1.571	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-benzofuranil-
1.572	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	6-benzotiofenil-

1.573	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.574	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.575	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.576	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	3-metil-6-1,2- benzoxazolil-
1.577	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3- benzoxazolil-
1.578	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.579	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.580	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindolil-
1.581	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.582	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.583	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.584	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.585	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.586	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.587	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-

1.588	-CH ₂ - C≡CH	-Me	6-Cl	3-Cl	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.589	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.590	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.591	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.592	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.593	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.594	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.595	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.596	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-benzofuranil-
1.597	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	6-benzotiofenil-
1.598	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-benzotiofenil-
1.599	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.600	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.601	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.602	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-

1.603	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	6-1-metilindazolil-
1.604	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-1-metilindazolil-
1.605	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	6-1-metilindolil-
1.606	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-1-metilindolil-
1.607	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.608	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.609	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-1,3-benzoxazolil-
1.610	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.611	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.612	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.613	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-F	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-
1.614	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.615	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.616	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.617	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-

1.618	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.619	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.620	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.621	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-benzofuranil-
1.622	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	6-benzotiofenil-
1.623	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.624	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.625	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.626	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.627	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-
1.628	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.629	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.630	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	6-1-metilindolil-
1.631	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.632	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-2-oxoindolinil-

1.633	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.634	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.635	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.636	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.637	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.638	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-F	3-Cl	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-
1.639	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-5-1,3- benzotiazolil-
1.640	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2,2-dimetil-6-3H- benzofuranil-
1.641	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-6-1,3- benzoxazolil-
1.642	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2,2-difluoro-5-1,3- benzodioxolil-
1.643	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	3-metil-5-benzotriazolil-
1.644	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1-metil-3-indazolil-
1.645	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	1-metil-5-pirrolo[2,3- b]piridinil-
1.646	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-benzofuranil-
1.647	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	6-benzotiofenil-

1.648	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-benzotiofenil-
1.649	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	6-1,3-benzotiazolil-
1.650	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-1,3-benzotiazolil-
1.651	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	3-metil-6-1,2- benzoxazolil-
1.652	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-2-oxo-3H-1,3- benzoxazolil-
1.653	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	6-1-metilindazolil-
1.654	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-1-metilindazolil-
1.655	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	6-1-metilindolil-
1.656	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-1-metilindolil-
1.657	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-2-oxoindolinil-
1.658	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.659	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-1,3-benzoxazolil-
1.660	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	2-1,3-benzotiazolil
1.661	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.662	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-

1.663	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-F	6-imidazo[1,2-a]pirazinil-
1.664	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-
1.665	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2,2-dimetil-6-3H-benzofuranil-
1.666	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-6-1,3-benzoxazolil-
1.667	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2,2-difluoro-5-1,3-benzodioxolil-
1.668	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	3-metil-5-benzotriazolil-
1.669	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metil-3-indazolil-
1.670	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	1-metil-5-pirrolo[2,3-b]piridinil-
1.671	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-benzofuranil-
1.672	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-benzotiofenil-
1.673	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-benzotiofenil-
1.674	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-1,3-benzotiazolil-
1.675	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-1,3-benzotiazolil-
1.676	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-
1.677	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-2-oxo-3H-1,3-benzoxazolil-

1.678	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindazolil-
1.679	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindazolil-
1.680	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-1-metilindolil-
1.681	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-1-metilindolil-
1.682	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-2-oxoindolinil-
1.683	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-metil-1,3-dioxo- isoindolin-5-ilo
1.684	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzoxazolil-
1.685	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	2-1,3-benzotiazolil
1.686	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	5-2,2-dimetil-1,3- benzodioxolil-
1.687	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-2,2-dimetil-3H- benzofuranil-
1.688	-CH ₂ - C≡CH	-Cl	6-Cl	3-Cl	6-imidazo[1,2- a]pirazinil-

La **Tabla 2** proporciona 688 compuestos A-2.001 a A-2.688 de fórmula (I) como se mostró anteriormente, en donde G es hidrógeno, W es (E)-CH=CH- y R¹, R², X, Y, D son como se definió para los compuestos N.^{os} 1.001 a 1.688 respectivamente en la Tabla A anterior.

La **Tabla 3** proporciona 688 compuestos A-3.001 a A-3.688 de fórmula (I) como se mostró anteriormente, en donde G es - (C=O)iPr, W es -CH₂-CH₂- y R¹, R², X, Y, D son como se definió para los compuestos N.^{os} 1.001 a 1.288 respectivamente en la

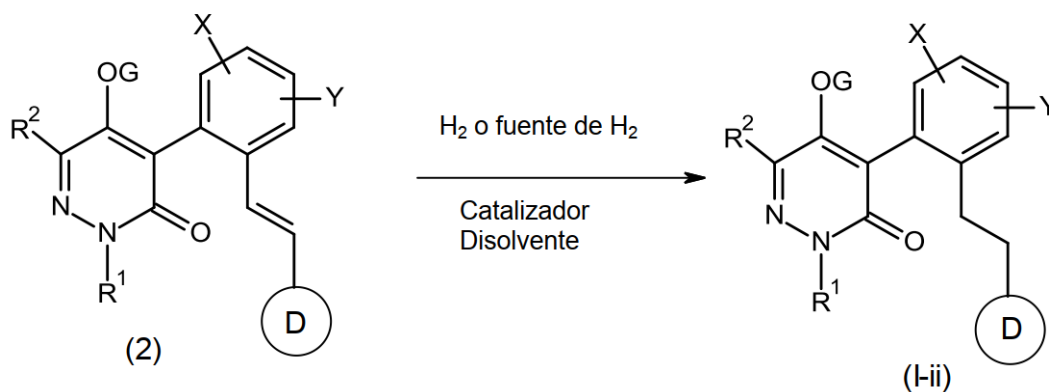
Tabla A anterior.

La **Tabla 4** proporciona 688 compuestos A-4.001 a A-4.688 de fórmula (I) como se mostró anteriormente, en donde G es - (C=O)iPr, W es (E)-CH=CH- y R^1 , R^2 , X, Y, D son como se definió para los compuestos N.^{os} 1.001 a 1.288 respectivamente en la Tabla A anterior.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse según los siguientes esquemas, en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} W, D, G, X, Y, Z, y m tienen (a menos que se indique otra cosa explícitamente) las definiciones descritas anteriormente.

Ciertos compuestos (I-ii) de la presente invención pueden prepararse a partir de los compuestos (2) como se muestra en el **Esquema de reacción 1**. Los compuestos (I-ii) son compuestos de fórmula (I) en donde W es -CH₂-CH₂-.

Esquema de reacción 1



Los compuestos (I-ii) pueden prepararse mediante hidrogenación catalítica de compuestos (2) con gas hidrógeno en un disolvente adecuado [como tetrahidrofurano, metanol, etanol, ácido acético o acetato de etilo] en presencia de un catalizador adecuado [como Pd/C, Pd/CaCO₃, Rh/Al₂CO₃ o esponja de níquel] a una temperatura entre -10 y 100 °C.

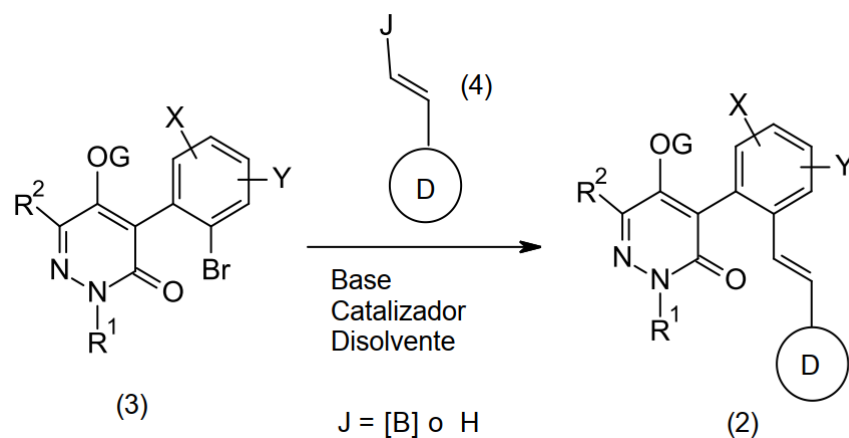
Como alternativa, los compuestos (I-ii) también puede prepararse mediante hidrogenación por transferencia

catalítica de compuestos (2) por tratamiento con una fuente de hidrógeno adecuada en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador adecuado a una temperatura entre -10 y 100 °C. Ejemplos de sistemas adecuados son tetrahidroxidiboro en mezclas de diclorometano/agua o diclorometano/metanol en presencia de Pd/C, Pd(OAc)₂ o Pd(OH)₂/C (*J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 6107-6110) o, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato de dietilo en etanol en presencia de Pd/C (*Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1026).

Como alternativa, los compuestos (I-ii) también pueden prepararse mediante reducción con diimida generada *in-situ* a partir de un precursor adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura entre -10 y 200 °C. Ejemplos de reactivos adecuados para generación de diimida incluyen arilsulfonil hidrazidas sustituidas como 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil hidrazida, opcionalmente en presencia de una base adecuada. Ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico y carbonato sódico. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo y dimetilformamida.

Los compuestos (2) pueden prepararse a partir de los compuestos (3) y compuestos (4) tal como se muestra en el **Esquema de reacción 2**, según el protocolo de Suzuki o el protocolo de Heck descrito. Cuando se emplea el protocolo de Suzuki, los compuestos (4) son compuestos organoborados tales como ácidos borónicos, ésteres borónicos o sales de tipo trifluoroborato de potasio. Cuando se emplea el protocolo de Heck, los compuestos (4) son estirenos.

Esquema de reacción 2



Protocolo de Suzuki

Los compuestos (2) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos (3) con los compuestos (4) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C. Los ejemplos de bases adecuadas son el carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y fluoruro de potasio. Son ejemplos de catalizadores adecuados el complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano $[\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}]$, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, y un sistema catalítico formado *in situ* a partir de una mezcla de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina. Los ejemplos de disolventes adecuados son agua, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Muchos compuestos (4) están disponibles comercialmente [como 4,4,5,5-tetrametil-2-[(E)-2-(2-naftil)vinil]-1,3,2-dioxaborolano] o pueden prepararse mediante métodos conocidos. Son ejemplos de compuestos (3) con una utilidad especial en el protocolo de Suzuki los ésteres de isobutirilo (3-i) donde G es isobutirilo.

El experto apreciará que es probable que las condiciones del protocolo de Suzuki escindan los grupos éster, de manera que el Esquema de reacción 2 también puede describir una

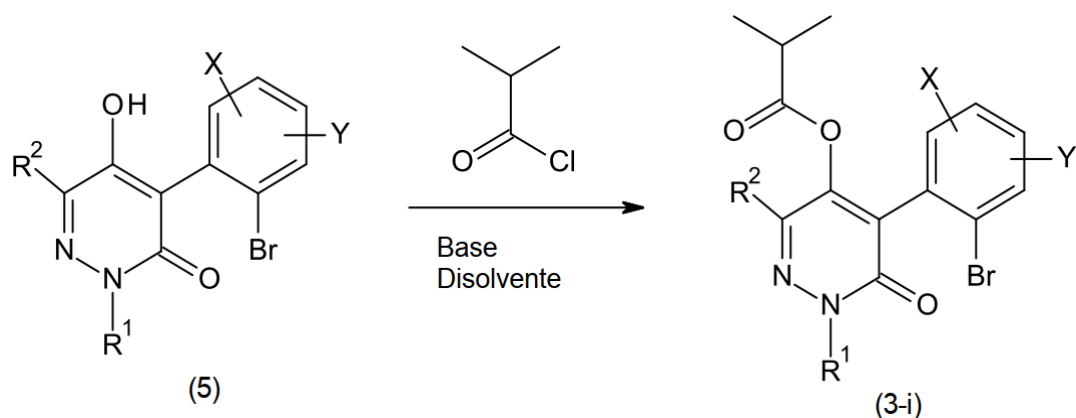
reacción donde el material de partida (3) contenga un resto éster [tal como cuando G es un grupo acilo], pero el producto (2) no lo tenga [tal como cuando G es hidrógeno].

Protocolo de Heck

Los compuestos (2) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos (3) con los compuestos (4) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C. Opcionalmente, se puede incluir un disolvente adicional. Son ejemplos de bases adecuadas la trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina. Ejemplos de catalizadores adecuados son tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y tetrafluoroborato de tri-*terc*butilfosfonio y un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro[(tri-*terc*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II). Son ejemplos del disolvente adicional opcional el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Muchos compuestos (4) están disponibles comercialmente [como 2-vinilnaftaleno] o pueden prepararse mediante métodos conocidos. Son ejemplos de compuestos (3) con una utilidad especial en el protocolo de Heck los ésteres de isobutirilo (3-i) donde G es isobutirilo.

Los compuestos (3-i) se pueden preparar a partir de compuestos (5) como se muestra en el **Esquema de reacción 3**.

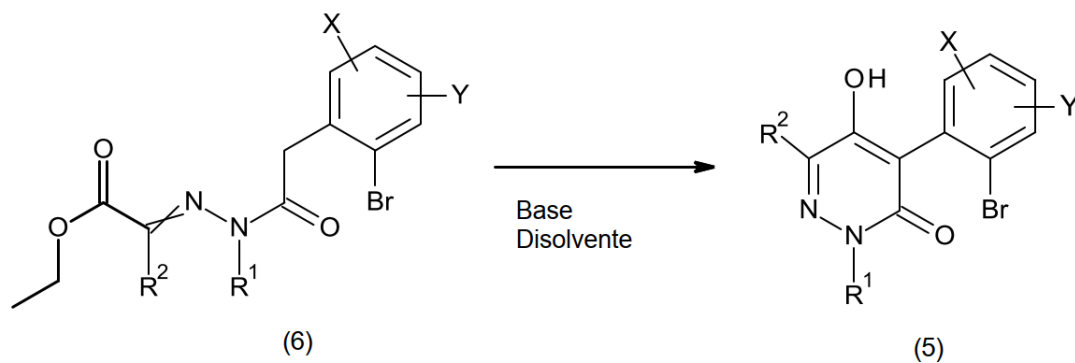
Esquema de reacción 3



Los compuestos (3-i) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos (5) con cloruro de isobutirilo en un disolvente adecuado [tal como diclorometano, acetonitrilo o tolueno] en presencia de una base adecuada [tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina] a una temperatura entre -10 y 60 °C. Opcionalmente, se puede incluir un catalizador [tal como 4-(dimetilamino)piridina].

Los compuestos (5) se pueden preparar a partir de los compuestos (6) tal como se muestra en el **Esquema de reacción 4**, calentando los compuestos (6) con una base (tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de litio) en un disolvente [tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o tolueno] a una temperatura entre 50 y 200 °C. Se puede utilizar calentamiento convencional o calentamiento por microondas.

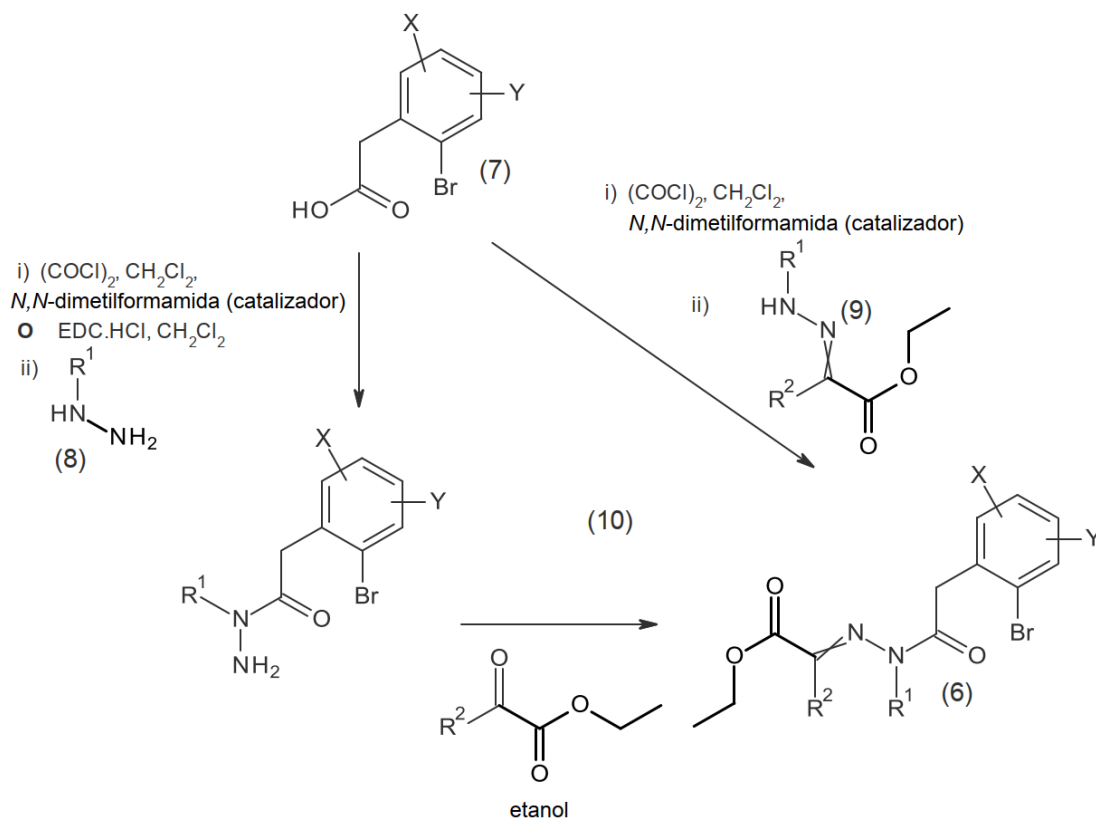
Esquema de reacción 4



Los compuestos (6) se pueden preparar a partir de ácidos

fenilacéticos (7) tal como se muestra en el **Esquema de reacción 5**.

Esquema de reacción 5

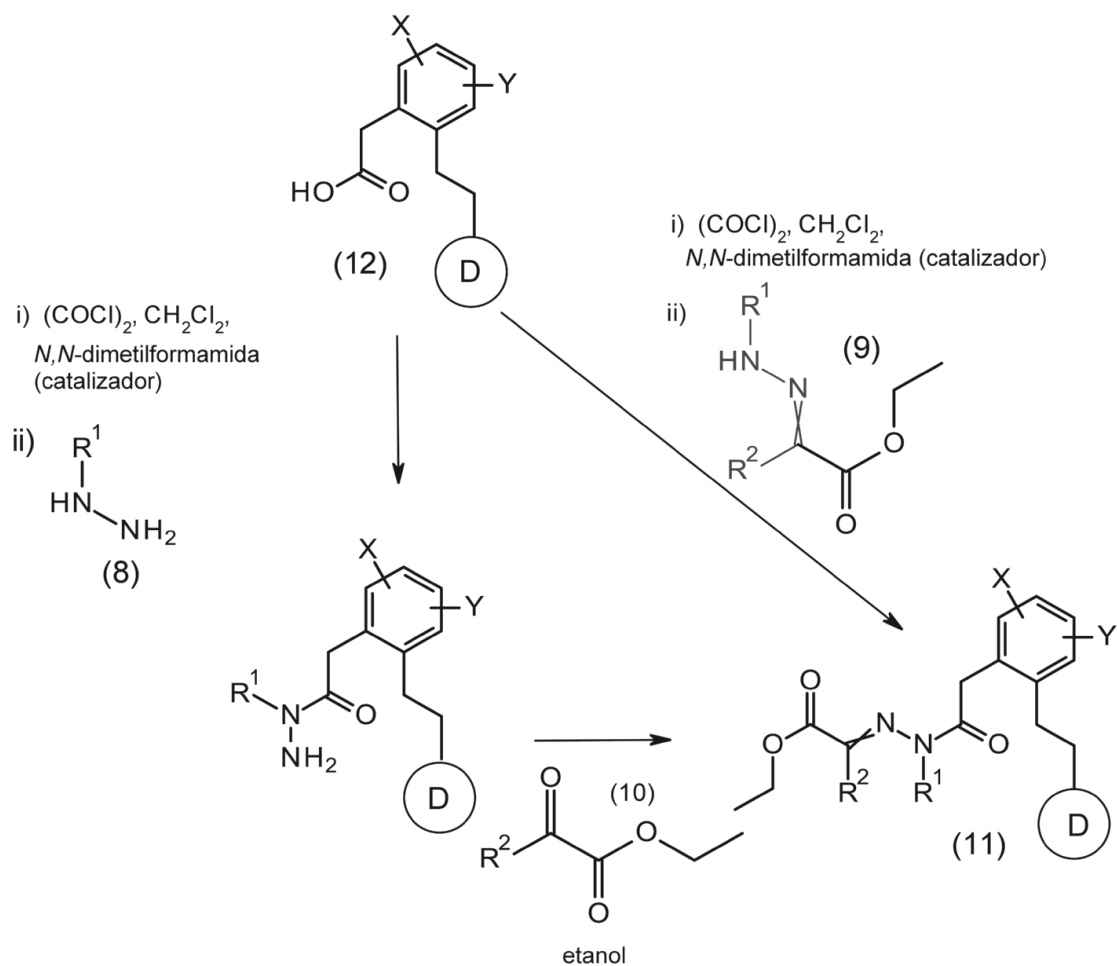


Respecto al **Esquema de reacción 5**, la metilhidrazina es un ejemplo de hidrazinas (8), y el piruvato de etilo es un ejemplo de cetoésteres (10). (2*E/Z*)-2-(metilhidrazono)propanoato de etilo, preparado según los métodos descritos en la solicitud de patente PCT WO2016/008816, es un ejemplo de hidrazonas (9). El ácido (2-bromo-6-fluorofenil)acético, que puede sintetizarse según el **Esquema de reacción 10**, es un ejemplo de ácidos fenilacéticos (7). El ácido (2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)acético, que puede sintetizarse según el **Esquema de reacción 11**, es un ejemplo adicional de ácidos fenilacéticos (7).

Ciertos compuestos (I-iii) de la presente invención pueden prepararse a partir de los compuestos (11) como se muestra en el **Esquema de reacción 6** o a partir de los

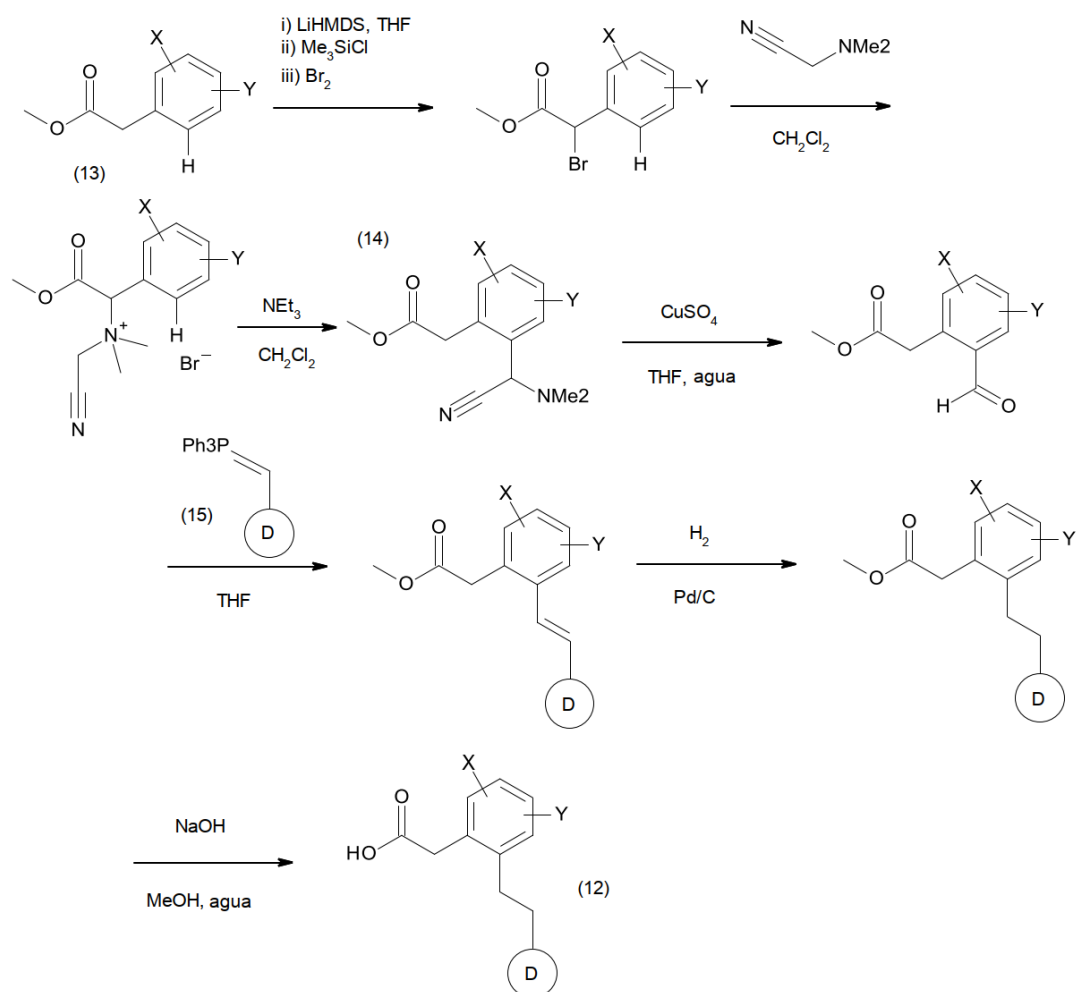
Esquema de reacción 6





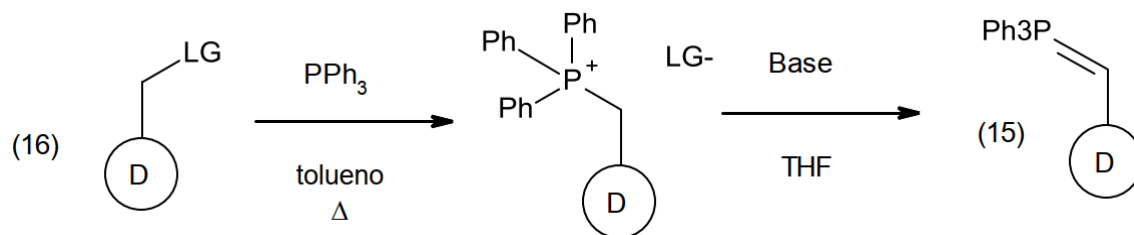
Los compuestos (12) se pueden preparar a partir de compuestos (13) como se muestra en el **Esquema de reacción 8**. Muchos compuestos (13) están comercializados [tales como 2-fenilacetato de metilo y 2-(2-fluorofenil)acetato de metilo].

Esquema de reacción 8



Respecto al **Esquema de reacción 8**, se pueden preparar fosforanos (15) de acuerdo con el **Esquema de reacción 9**.

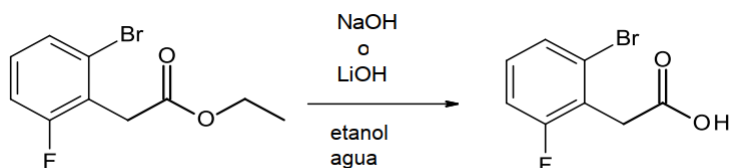
Esquema de reacción 9



Respecto al **Esquema de reacción 9**, son ejemplos de bases adecuadas el hidruro de sodio, hexametildisilazida de sodio y *tert*-butóxido de potasio. Los compuestos (16) son electrógenos donde LG es un grupo saliente [tal como cloruro,

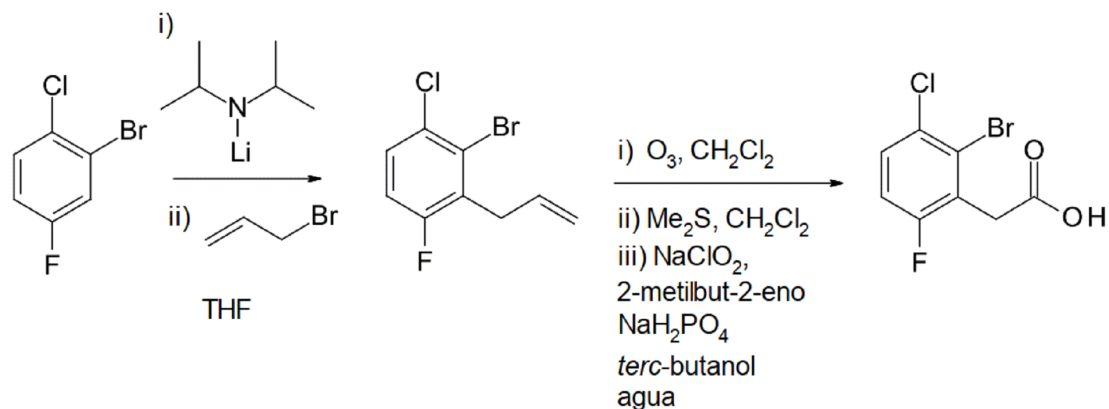
bromuro, yoduro, tosilato o mesilato]. Muchos compuestos (16) están comercializados [tales como bromuro de 4-clorobencilo o 2-cloro-5-clorometiltiazol].

Esquema de reacción 10



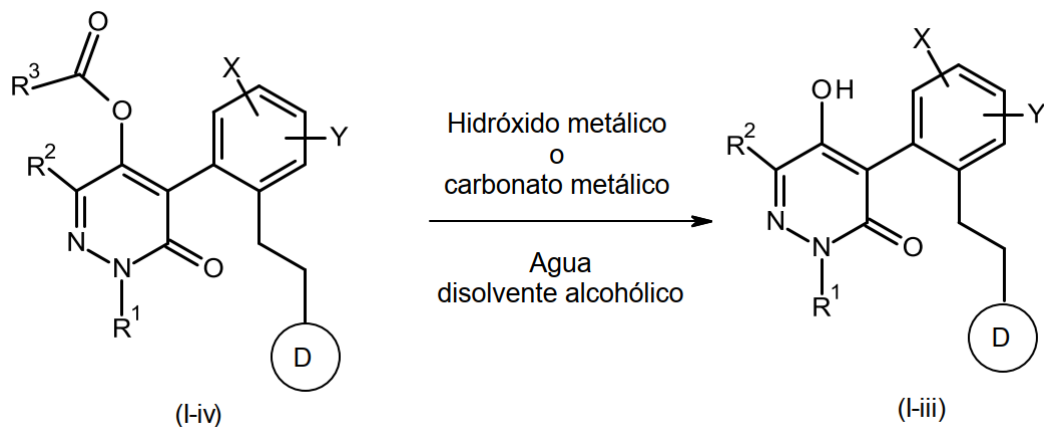
Respecto al **Esquema de reacción 10**, el éster etílico del ácido (2-bromo-6-fluoro-fenil)acético puede prepararse como se describe en Lundgren *et al.* *JACS* **2016**, *138*, 13826-13829.

Esquema de reacción 11



Respecto al **Esquema de reacción 11**, el 2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno está comercializado.

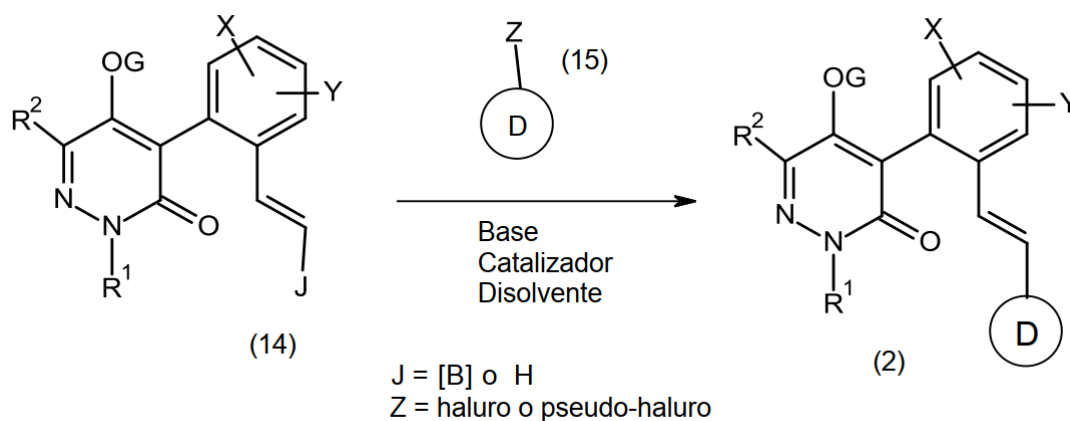
Esquema de reacción 12



Los compuestos (I-iii) pueden prepararse tratando los compuestos (I-iv) con un hidróxido metálico [como hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico] en una mezcla de agua y un disolvente adecuado [como metanol, etanol o tetrahidrofurano]; o tratando los compuestos (I-iv) con un carbonato metálico [como carbonato sódico o carbonato potásico] en un disolvente alcohólico [como metanol o etanol] a una temperatura entre 0 °C y 100 °C. Los compuestos (I-iv) son compuestos de fórmula (I) en donde W es -CH₂-CH₂- y G es C(O)R³.

Los compuestos (2) se pueden preparar a partir de los compuestos (14) y los compuestos (15) tal como se muestra en el **Esquema de reacción 13**, según el protocolo de Suzuki o el protocolo de Heck descrito. Cuando se emplea el Protocolo de Suzuki, los compuestos (14) son compuestos de organoboro como los ácidos borónicos, los ésteres borónicos o las sales potásicas de trifluoroborato y los compuestos (15) son compuestos de haluro o pseudo-haluro, tales como cloruros, bromuros, yoduros o triflatos. Cuando se emplea el Protocolo de Heck, los compuestos (14) son estirenos y los compuestos (15) son compuestos haluro o pseudo-haluro como cloruros, bromuros, yoduros o triflatos.

Esquema de reacción 13



Protocolo de Suzuki

Los compuestos (2) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos (14) con los compuestos (15) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C. Los ejemplos de bases adecuadas son el carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y fluoruro de potasio. Son ejemplos de catalizadores adecuados el complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano $[PdCl_2(dppf).DCM]$, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) $[Pd(PPh_3)_4]$, y un sistema catalítico formado *in situ* a partir de una mezcla de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina. Los ejemplos de disolventes adecuados son agua, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Muchos compuestos (15) están disponibles comercialmente o pueden fabricarse por métodos conocidos. Son ejemplos de compuestos (14) con una utilidad especial en el protocolo de Suzuki los ésteres de isobutirilo (14-i) donde G es isobutirilo.

El experto apreciará que es probable que las condiciones del protocolo de Suzuki escindan los grupos éster, de manera que el Esquema de reacción 13 también puede describir una reacción donde el material de partida (14) contenga un resto éster [tal como cuando G es un grupo acilo], pero el producto (2) no lo tenga [tal como cuando G es hidrógeno].

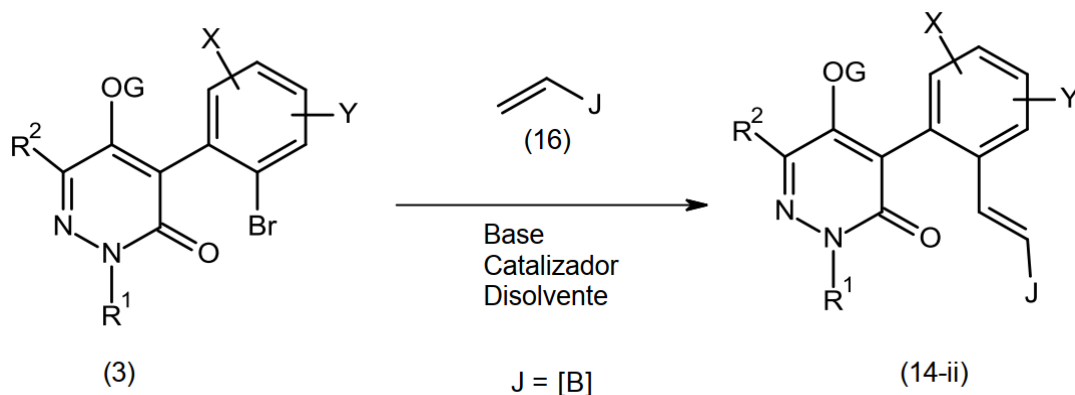
Protocolo de Heck

Los compuestos (2) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos (14) con los compuestos (15) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C. Opcionalmente, se puede incluir un disolvente adicional. Son ejemplos de bases adecuadas la

triethylamina, morfolina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina. Ejemplos de catalizadores adecuados son tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y tetrafluoroborato de tri-tercbutilfosfonio y un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II). Son ejemplos del disolvente adicional opcional el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Muchos compuestos (15) están disponibles comercialmente o pueden fabricarse por métodos conocidos. Son ejemplos de compuestos (14) con una utilidad especial en el protocolo de Heck los ésteres de isobutirilo (14-i) donde G es isobutirilo.

Los compuestos (14-ii), donde J es una especie de organoboro, tal como un éster borónico, pueden prepararse a partir de los compuestos (3) y los compuestos (16) como se muestra en el **Esquema de reacción 14**.

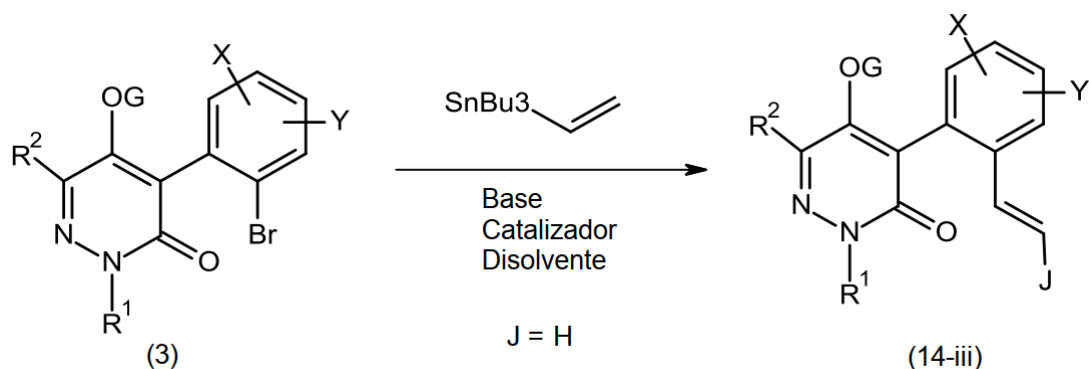
Esquema de reacción 14



Los compuestos (14-ii) pueden prepararse por tratamiento de los compuestos (3) con los compuestos (16) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado a una temperatura

entre 10 y 150 °C. Opcionalmente, se puede incluir un disolvente adicional. Son ejemplos de bases adecuadas la trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina. Ejemplos de catalizadores adecuados son tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], un sistema catalítico formado in situ de una mezcla de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina, y un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y tetrafluoroborato de tri-*terc*butilfosfonio. Son ejemplos del disolvente adicional opcional el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Muchos compuestos (16) están disponibles comercialmente, tales como el éster MIDA del ácido vinilborónico o el pinacol éster del ácido vinilborónico o pueden prepararse por métodos conocidos. Son ejemplos de compuestos (3) con una utilidad especial en el protocolo de Heck los ésteres de isobutirilo (3-i) donde G es isobutirilo.

Esquema de reacción 15



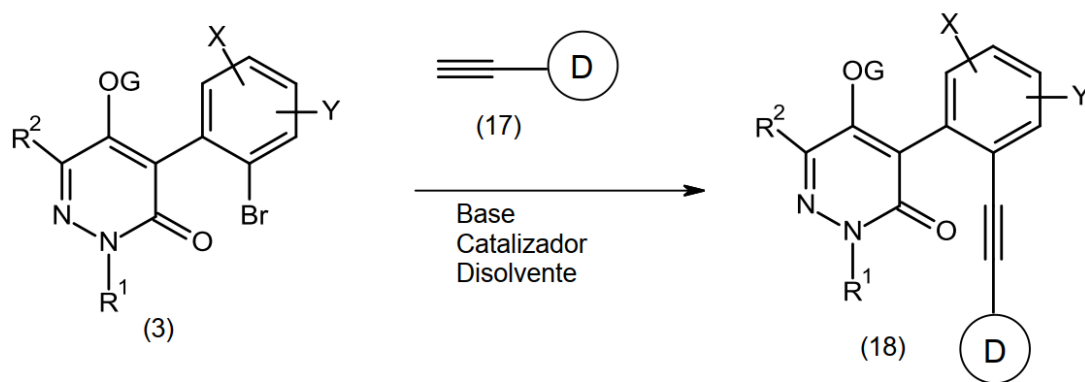
Los compuestos (14-iii), en donde J es hidrógeno, pueden prepararse a partir de los compuestos (3), se mostró en el Esquema de reacción 15 anterior.

Los compuestos (14-iii) pueden prepararse por tratamiento de los compuestos (3) con tributyl(vinyl)estannano, opcionalmente en presencia de una

base adecuada, en presencia de un catalizador adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C en un disolvente adecuado. Ejemplos de la base opcional son trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina. Ejemplos de catalizadores adecuados son complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano [PdCl₂(dppf).DCM], tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y tetrafluoroborato de tri-*terc*butilfosfonio, y un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro[(tri-*terc*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II). Son ejemplos de disolventes adecuados el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Ejemplos de compuestos (3) con utilidades particulares, son ésteres de isobutirilo (3-i) donde G es isobutirilo.

Los compuestos (18) pueden prepararse a partir de los compuestos (3) a través de la reacción de Sonogashira como se muestra en el **Esquema de reacción 16**.

Esquema de reacción 16



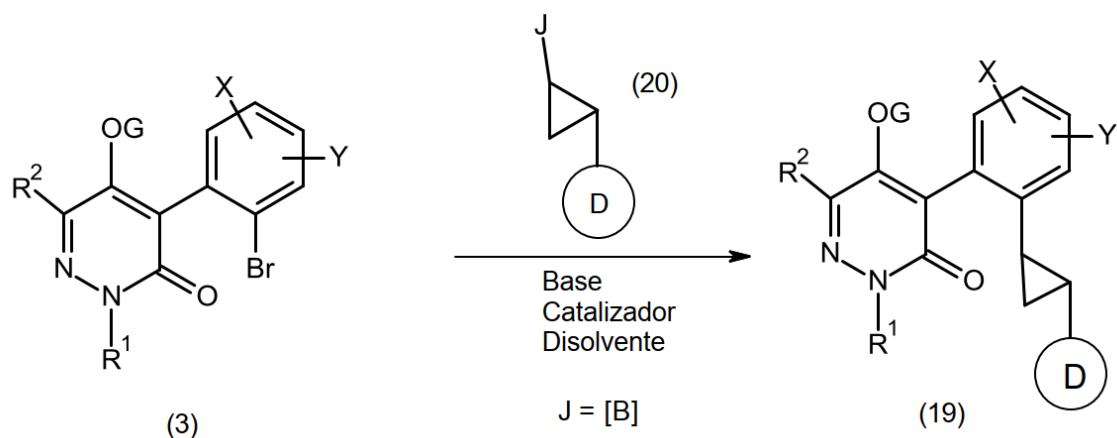
Los compuestos (18) pueden prepararse por tratamiento de los compuestos (3) con los compuestos (17) en presencia de

una base adecuada y uno o más catalizadores adecuados a una temperatura entre 10 y 150 °C. Opcionalmente puede añadirse un disolvente adicional. Ejemplos de bases adecuadas son trietilamina, morfolina, *N*-metilmorfolina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y piridina. Ejemplos de catalizadores adecuados son dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [Pd(PPh₃)Cl₂], un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y tetrafluoroborato de tri-tercbutilfosfonio, y un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II). Opcionalmente también puede añadirse un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre (I). Ejemplos de disolventes adicionales adecuados son 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y *N,N*-dimetilformamida. Ejemplos de compuestos (3) con utilidades particulares, son ésteres de isobutirilo (3-i) donde G es isobutirilo.

El experto apreciará que las condiciones de la reacción de Sonogashira son susceptibles de escindir grupos éster, de modo que el Esquema de reacción 16 también puede describir una reacción en la que el material de partida (3) contiene un resto éster [tal que G es un grupo acilo], pero el producto (18) no lo hace [tal que G es hidrógeno].

Los compuestos (19) se pueden preparar a partir de los compuestos (3) y compuestos (20) como se muestra en el **Esquema de reacción 17**, a través de una reacción de Suzuki, donde el compuesto (20) es una especie de organoboro adecuada, tal como un ácido bornico, éster boronato o sal de trifluoroborato potásica.

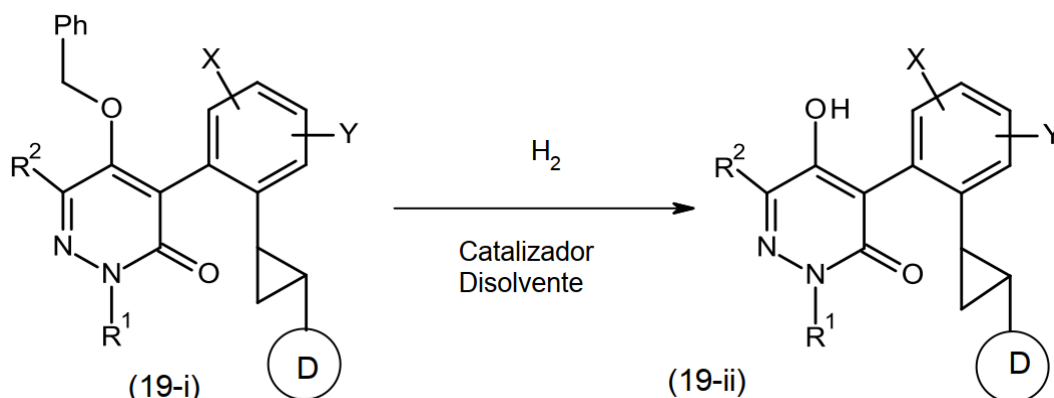
Esquema de reacción 17



Los compuestos (19) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos (3) con los compuestos (20) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C. Los ejemplos de bases adecuadas son el carbonato de potasio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y fluoruro de potasio. Ejemplos de catalizadores adecuados son complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano $[PdCl_2(dppf).DCM]$, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y tetrafluoroborato de tri-*tert*butilfosfonio, un sistema catalítico formado *in situ* de una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) y triciclohexilfosfina, un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro[(tri-*tert*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II), y un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro[(triciclohexilfosfina)-2-(2'-aminobifenil)]paladio (II). Los ejemplos de disolventes adecuados son agua, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno. Algunos compuestos (20) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos (véanse, por ejemplo, métodos

descritos en Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 87-95). Ejemplos de compuestos (3) con utilidad particular en la reacción de Suzuki son los éteres bencílicos (3-ii) en los que G es bencilo.

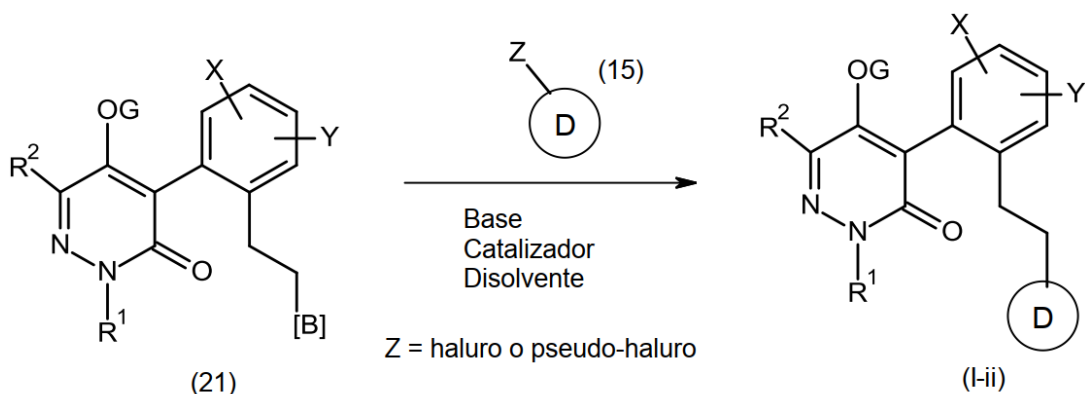
Esquema de reacción 18



Los compuestos (19-ii) pueden prepararse mediante hidrogenación catalítica de los compuestos (19-i) con gas hidrógeno en un disolvente adecuado [como tetrahidrofurano, metanol, etanol, ácido acético o acetato de etilo] en presencia de un catalizador adecuado [como Pd/C, Pd/CaCO₃, Rh/Al₂CO₃ o esponja de níquel] a una temperatura entre -10 y 100 °C.

Ciertos compuestos (I-ii) de la presente invención pueden prepararse a partir de los compuestos (21) como se muestra en el **Esquema de reacción 19**. Los compuestos (I-ii) son compuestos de fórmula (I) en donde W es -CH₂-CH₂-.

Esquema de reacción 19

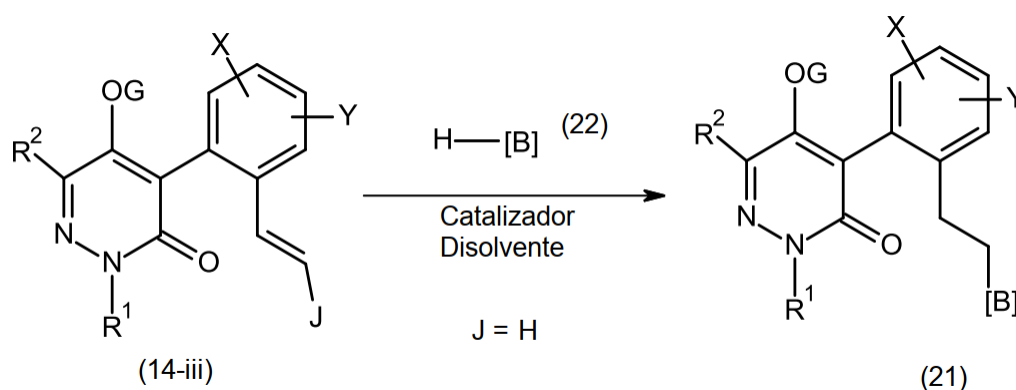


Los compuestos (I-ii) pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos (21) donde [B] puede ser un trialquilborano, ácido alquilborónico, éster alquilborónico o sal de trifluoroborato alquilpotásico, con los compuestos (15) en presencia de una base adecuada y un catalizador adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura entre 10 y 150 °C. Ejemplos de bases adecuadas son carbonato potásico, fosfato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico y fluoruro potásico. Ejemplos de catalizadores adecuados son complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano $[\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}]$, $[1,3\text{-Bis}(2,6\text{-Di-3-pentilfenil})\text{imidazol-2-ilideno}](3\text{-cloropiridil})\text{dicloropaladio}$ (II) $[\text{Pd-PEPPSI}^{\text{TM}}\text{-IPent}]$, un sistema catalítico formado *in situ* de un pre-catalizador de paladaciclo tal como cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) $[\text{RuPhos-Pd-G2}]$, $[\text{Diciclohexil}[2',4',6'\text{-tris}(1\text{-metiletil})[1,1'\text{-bifenil}]\text{-2-il}]\text{fosfina}](\text{metanosulfonato-}\kappa\text{O})[2'\text{-(metilamino-}\kappa\text{N})[1,1'\text{-bifenil}]\text{-2-il-}\kappa\text{C}]\text{paladio}$ $[\text{XPhos-Pd-G4}]$, y $[(4\text{-(N,N-Dimetilamino)fenil})\text{di-terc-butil fosfina}](\text{metanosulfonato-}\kappa\text{O})[2'\text{-(metilamino-}\kappa\text{N})[1,1'\text{-bifenil}]\text{-2-il-}\kappa\text{C}]\text{paladio}$ $[\text{APhos-Pd-G4}]$. Los ejemplos de disolventes adecuados son agua, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidrofurano,

acetonitrilo y tolueno. Muchos compuestos (15) están disponibles comercialmente o pueden fabricarse por métodos conocidos. Son ejemplos de compuestos (21) con una utilidad especial en el protocolo de Suzuki los ésteres de isobutirilo (21-i) donde G es isobutirilo.

El experto apreciará que las condiciones del Protocolo de Suzuki son responsables de la escisión de grupos éster, de modo que el Esquema de Reacción 19 también puede describir una reacción donde el material de partida (21) contiene un resto éster [de modo que G es un grupo acilo], pero el producto (I-ii) no [de modo que G es hidrógeno].

Esquema de reacción 20



Los compuestos (21) pueden prepararse por hidroboración de alquenos (14-iii) usando un reactivo de hidroboración (22) adecuado en un disolvente adecuado con la adición opcional de un catalizador adecuado a una temperatura entre 0 °C y 100 °C. Ejemplos de reactivos de hidroboración incluyen borano, dicloroborano, dibromoborano, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano [pinacolborano], 1,3,2-benzodioxaborole [Catecolborano] o 9-Borilbiciclo[3.3.1]nonano [9-BBN]. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metoxi-2-metilpropano [MTBE] y éter dietílico. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen un sistema catalítico formado *in situ* a

partir de dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) $[[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2]$, y 4-difenilfosfanilbutil(difenil)fosfano [DPPB] [*J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9200-9201].

Cuando [B] es un éster alquilborónico, este puede convertirse en el ácido borónico correspondiente por tratamiento con ácido metilborónico $[\text{MeB}(\text{OH})_2]$ y ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado como diclorometano [DCM] a temperaturas entre 0 y 40 °C [*Org. Lett.*, **2019**, 21, 3048-3052]. Cuando [B] es un ácido o éster alquilborónico, este puede convertirse en la sal de trifluoroborato de alquilo potasio correspondiente por tratamiento con hidrogenofluoruro potásico en un disolvente adecuado tal como metanol o acetona a temperaturas entre 0 y 40 °C.

Los compuestos según 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 portadores, disolventes y sustancias 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 pueden utilizarse directamente o diluirse antes de su uso. Las diluciones pueden realizarse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones pueden prepararse, por ejemplo, mezclando el principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, disoluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también pueden formularse con otros ayudantes, como sólidos finamente divididos, aceites minerales, aceites de origen vegetal o animal, aceites modificados de origen vegetal o animal, disolventes orgánicos, agua, sustancias de superficie activa o combinaciones de los mismos.

Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite que los principios activos sean liberados al entorno en cantidades controladas (por ejemplo, liberación lenta). Las microcápsulas normalmente tienen un diámetro de 0.1 a 500 micrómetros. 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. Alternativamente, 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 sustancia base, pero las microcápsulas no están encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones según la invención son conocidos *per se*. Como vehículos líquidos pueden usarse: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, anhídridos de ácido, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilcomo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos del ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, dietilenglicol butil éter, dietilenglicol etil éter, dietilenglicol metil éter, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, dipropilenglicol metil éter, 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, etilenglicol butil éter, etilenglicol metil éter, gamma-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, 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, propilenglicol metil éter, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, propilenglicol metil éter, dietilenglicol metil éter, metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes de peso molecular mayor, como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, 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.

Pueden utilizarse convenientemente un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un portador antes de ser utilizadas. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas y pueden utilizarse 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 alquilenos, tales como nonilfenol etoxilado; productos de adición de alcohol/óxido de alquilenos, tales como alcohol tridecílico etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como

dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de tipo 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 tipo mono- y dialquilfosfato; y además otras sustancias descritas, por ejemplo, en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).

Otros adyuvantes que se pueden utilizar en las formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, 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 según 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 según 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 puede añadirse a un tanque de pulverización en la concentración deseada después de haberse 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 C_8 - C_{22} , especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C_{12} - C_{18} , 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 derivados oleosos se conocen a partir del 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 preferiblemente 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 preferiblemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque se pueden formular productos comerciales preferiblemente 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. Como directriz general, los compuestos pueden aplicarse a una tasa de 1 a 2000 l/ha, especialmente de 10 a 1000 l/ha.

Las formulaciones preferidas pueden tener las siguientes composiciones (% en peso):

Concentrados emulsionables:

principio activo: de 1 a 95 %, preferiblemente de 60 a 90 %

agente tensioactivo: de 1 a 30 %, preferiblemente de 5 a 20 %

portador líquido: de 1 a 80 %, preferiblemente de 1 a 35 %

Polvos:

principio activo: de 0.1 a 10 %, preferiblemente de 0.1 a 5 %

portador sólido: de un 99.9 a un 90%, preferiblemente de un 99.9 a un 99%

Concentrados de suspensión:

principio activo: 5 a 75%, preferiblemente 10 a 50%

agua: de un 94 a un 24%, preferiblemente de un 88 a un 30%

agente tensioactivo: de un 1 a un 40%, preferiblemente de un 2 a un 30%

Polvos humectables:

principio activo: 0.5 a 90%, preferiblemente 1 a 80%

agente tensioactivo: 0.5 a 20 %, preferiblemente 1 a 15 %

portador sólido: de un 5 a un 95%, preferiblemente de un 15 a un 90%

Gránulos:

principio activo: de 0.1 a 30 %, preferiblemente de 0.1 a 15 %

portador sólido: de un 99.5 a un 70%, preferiblemente de un 97 a un 85%

La composición de la presente puede comprender además al menos un pesticida adicional. Por ejemplo, los compuestos según 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.

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 (incluyendo acifluorfen-sódico); I + aclonifen; I + ametrina; I + amicarbazona; I + aminopirialid; I + aminotriazol; I + atrazina; I + beflubutamid-M; I + benquitriona; I + bensulfuron (incluyendo bensulfuron-metilo); I + bentazona; I + biciclopirona; I + bilanafos; I + bispiribac-sodio; I + bixlozona; I + bromacil; I + bromoxinil; I + butaclor; I + butafenacil; I + carfentrazona (incluyendo carfentrazona-etilo); I + cloransulam (incluyendo cloransulam-metilo); I + clorimuron (incluyendo clorimuron-etilo); I + clorotoluron; I + clorsulfuron; I + cinmetilina; I + clacyfos; I + clethodim; I + clodinafop (incluyendo clodinafop-propargilo); I + clomazona; I + clopiralid; I + ciclopiranil; I + ciclopirimorato; I + ciclosulfamuron; I + cyhalofop (incluyendo cyhalofop-butilo); I + 2,4-D (incluyendo la sal de colina y éster 2-etilhexílico del mismo); I + 2,4-DB; I + desmedifam; I + dicamba (incluyendo las sales de aluminio, aminopropilo, bis-aminopropilmetilo,

colina, dicloroprop, diglicolamina, dimetilamina, dimetilamonio, potasio y sodio del mismo); I + diclosulam; I + diflufenican; I + diflufenzopir; I + dimetaclor; I + dimetenamid-P; I + dibromuro de diquat; I + diuron; I + epirifenacil; I + etalfluralin; I + etofumesato; I + fenoxaprop (incluyendo fenoxaprop-P-etilo); I + fenoxasulfona; I + fenquinoatriona; I + fentrazamida; I + flazasulfuron; I + florasulam; I + florpirauxifen (incluyendo florpirauxifen-bencilo); I + fluazifop (incluyendo fluazifop-P-butilo); I + flucarbazona (incluyendo flucarbazona-sodio); I + flufenacet; I + flumetsulam; I + flumioxazin; I + fluometuron; I + flupyrsulfuron (incluyendo flupyrsulfuron-metil-sodio); I + fluroxipir (incluyendo fluroxipir-meptilo); I + fomesafen; I + foramsulfuron; I + glufosinato (incluida la sal de amonio de este); I + glifosato (incluidas las sales de diamonio, isopropilamonio y sales de potasio de los mismos); I + halauxifen (incluyendo halauxifen-metilo); I + haloxifop (incluyendo haloxifop-metilo); I + hexazinona; I + hidantocidina; I + imazamox; I + imazapic; I + imazapir; I + imazetapir; I + indaziflam; I + yodosulfuron (incluyendo yodosulfuron-metil-sodio); I + iofensulfuron (incluyendo iofensulfuron-sodio); I + ioxinil; I + isoproturon; I + isoxaflutol; I + lancotriona; I + MCPA; I + MCPB; I + mecoprop-P; I + mesosulfuron (incluyendo mesosulfuron-metilo); I + mesotriona; I + metamitron; I + metazaclor; I + metiozolina; I + metolacolor; I + metosulam; I + metribuzina; I + metsulfuron; I + napropamida; I + nicosulfuron; I + norflurazona; I + oxadiazona; I + oxasulfurona; I + oxifluorfen; I + dicloruro de paraquat; I + pendimetalina; I + penoxsulam; I + fenmedifam; I + picloram; I + pinoxaden; I + pretilacolor; I + primisulfuron-metilo; I + prometrina; I + propanilo; I + propaquizafop; I + propirissulfuron; I +

propizamida; I + prosulfocarb; I + prosulfurona; I + piraclonil; I + piraflufen (incluyendo piraflufen-etilo); I + pirasulfotol; I + piridato; I + piriftalid; I + pirimisulfan; I + piroxasulfona; I + piroxsulam; I + quinclorac; I + quinmerac; I + quizalofop (incluyendo quizalofop-P-etilo y quizalofop-P-tefurilo); I + rimsulfuron; I + saflufenacil; I + setoxidim; I + simazina; I + S-metaloclor; I + sulfentrazona; I + sulfosulfuron; I + tebutiuron; I + tefuriltriona; I + tembotriona; I + terbutilazina; I + terbutrina; I + tetflupirolimet; I + tiencarbazona; I + tifensulfuron; I + tiafenacilo; I + tolpiralato; I + topramezona; I + tralkoxidim; I + triafamona; I + trialato; I + triasulfuron; I + tribenuron (incluyendo tribenuron-metilo); I + triclopir; I + trifloxisulfuron (incluyendo trifloxisulfuron-sodio); I + trifludimoxazina; I + trifluralina; I + triflusulfuron; I + éster etílico del ácido 3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico; 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-terc-butilisoxazol-3-il)-4-etoxi-5-hidroxi-3-metilimidazolidin-2-ona; I + 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-5-metil-ciclohexano-1,3-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-

carbonil]ciclohexano-1,3-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona; I + 6-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-2,2,4,4-tetrametil-ciclohexano-1,3,5-triona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-5-etil-ciclohexano-1,3-diona; I + 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-4,4,6,6-tetrametil-ciclohexano-1,3-diona; I + 2-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-5-metil-ciclohexano-1,3-diona; I + 3-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-piridazina-4-carbonil]biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona; I + 2-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-5,5-dimetil-ciclohexano-1,3-diona; I + 6-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-2,2,4,4-tetrametil-ciclohexano-1,3,5-triona; I + 2-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-piridazina-4-carbonil]ciclohexano-1,3-diona; I + 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-3,5-diona; I + ácido 4-[6-ciclopropil-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxo-piridazina-4-carbonil]-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-3,5-diona; I + 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(7-fluoro-1H-indol-6-il)piridin-2-carboxílico (incluyendo ésteres agroquímicamente aceptables de los mismos, por ejemplo, 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(7-fluoro-1H-indol-6-il)piridin-2-carboxilato, prop-2-inil 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(7-fluoro-1H-indol-6-il)piridin-2-carboxilato de metilo y 4-amino-3-cloro-5-fluoro-6-(7-fluoro-1H-indol-6-il)piridin-2-carboxilato) de cianometilo; I + 3-etilsulfanil-N-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida; I + 3-(isopropilsulfanilmetil)-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-

(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida; I + 3-(isopropilsulfonilmetil)-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida; I + 3-(etilsulfonilmetil)-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxamida; I + 2-[[3-[[3-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1-il]-2-piridil]oxi]acetato de etilo; I + 6-cloro-4-(2,7-dimetil-1-naftil)-5-hidroxi-2-metil-piridazin-3-ona; I + 1-[2-cloro-6-(5-cloropirimidin-2-il)oxi-fenil]-4,4,4-trifluoro-butan-1-ona y I + 5-[2-cloro-6-(5-cloropirimidin-2-il)oxi-fenil]-3-(difluorometil)isoxazol. 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.

El compuesto de Fórmula (I) también se puede emplear en mezclas con otros agentes agroquímicos tales como fungicidas, nematocidas o insecticidas, cuyos ejemplos se proporcionan en The Pesticide Manual.

La relación de mezcla del compuesto de Fórmula (I) al compañero de mezcla es preferiblemente de 1: 100 y 1000:1.

Las mezclas pueden usarse ventajosamente en las formulaciones mencionadas antes (en cuyo caso "y tensioactivo" se refiere a la respectiva mezcla de compuestos de Fórmula (I) con el asociado de mezcla).

Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención también se pueden combinar con protectores de herbicidas. Las combinaciones preferidas (en las que "I" representa un compuesto de Fórmula (I)) incluyen:- I + benoxacor, I + cloquintocet (incluyendo cloquintocet-mexilo); I + cyprosulfamida; I + diclormid; I + fenclorazol (incluyendo

fenclorazol-etilo); I + fenclorim; I + fluxofenim; I + furilazol I + isoxadifen (incluyendo isoxadifen-etilo); I + mefenpir (incluyendo mefenpir-dietilo); I + metcamifen; I + N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida e I + oxabetrinil.

Particularmente preferidas son mezclas de un compuesto de Fórmula (I) con ciprosulfamida, isoxadifen (incluyendo isoxadifen-etilo), cloquintocet (incluyendo cloquintocet-mexilo) y/o N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]bencenosulfonamida.

Los protectores del compuesto de Fórmula (I) también pueden estar en forma de ésteres o sales, como se mencionó 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.

Preferiblemente la relación de mezcla del compuesto de Fórmula (I) a protector es de 100:1 a 1:10, especialmente de 20:1 a 1:1.

Las mezclas pueden usarse ventajosamente en las formulaciones mencionadas antes (en cuyo caso "principio activo" se refiere a la respectiva mezcla 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. El término "controlar" significa destruir, reducir o retrasar 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 crecen 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 desee(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) según 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 puede utilizarse la composición según 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.

También se entenderá que las plantas de cultivo incluyen

las plantas de cultivo que se han hecho tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (por ejemplo, inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCasa y HPPD) mediante métodos convencionales de reproducción o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de una planta de cultivo que se ha hecho tolerantes a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, mediante métodos convencionales de reproducción es Clearfield® colza de verano (colza). Ejemplos de plantas de cultivo que se han hecho tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen por ejemplo variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato disponibles comercialmente con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

También se entenderá que las plantas de cultivo son las que se han hecho resistentes en insectos nocivos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo maíz Bt (resistente al barrenador europeo del maíz), algodón Bt (resistente al gorgojo algodonero) y también patatas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína formada naturalmente por bacterias *Bacillus thuringiensis* del suelo. Se describen ejemplos de toxinas o de plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas 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. Los ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia a insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexcta®. Los cultivos de plantas o material de semilla de los mismos pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a alimentación por

insectos (sucesos 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 el pasto, por ejemplo, en campos de golf, praderas, parques y cunetas, o que se cultiva comercialmente para obtener césped, y plantas ornamentales tales como flores o arbustos.

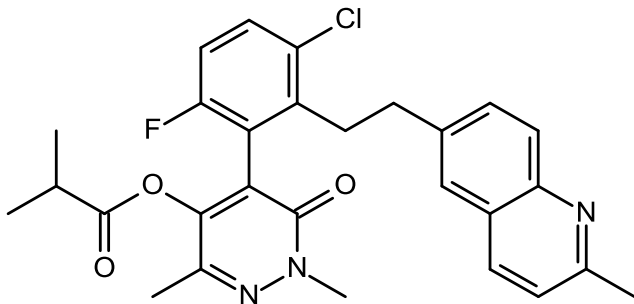
Los compuestos de Fórmula (I) y composiciones de la invención se pueden utilizar típicamente para controlar una amplia variedad de especies de malezas dicotiledóneas y monocotiledóneas. Los ejemplos de especies monocotiledóneas que se pueden controlar habitualmente incluyen *Alopecurus myosuroides*, *Avena fatua*, *Brachiaria plantaginea*, *Bromus tectorum*, *Cyperus esculentus*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Lolium perenne*, *Lolium multiflorum*, *Panicum miliaceum*, *Poa annua*, *Setaria viridis*, *Setaria faberi* y *Sorghum bicolor*. Los ejemplos de especies de dicotiledonias que se pueden controlar incluyen *Abutilon theophrasti*, *Amaranthus retroflexus*, *Bidens pilosa*, *Chenopodium album*, *Euphorbia heterophylla*, *Galium aparine*, *Ipomoea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Polygonum convolvulus*, *Sida spinosa*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Veronica persica* y *Xanthium strumarium*. Las malas hierbas también pueden incluir plantas que pueden considerarse plantas de cultivo pero que crecen fuera del área de cultivo ('escapes'), o que crecen de la semilla caída de la plantación media de una planta de cultivo diferente

('voluntarios'). Tales voluntarios o escapes pueden ser tolerantes a otros herbicidas determinados.

Se ilustrarán ahora con mayor detalle, a modo de ejemplo, diversos aspectos y realizaciones de la presente invención. Se apreciará que pueden realizarse modificaciones de detalles sin apartarse del alcance de la invención.

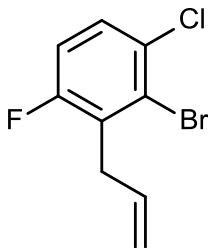
EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Ejemplo 1 Preparación de 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(2-metil-6-quinolil)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (A-3.034)



1.1 3-Alil-2-bromo-1-cloro-4-fluoro-benceno

Se enfrió una solución de diisopropilamido de litio (2M en tetrahidrofurano, 3.6 ml, 7.2 mmol) hasta -78 °C en N₂. Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno (1.0 g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano a -78 °C. La mezcla se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura antes de tratarla con bromuro de alilo (0.3 ml, 5.7 mmol). La reacción se prolongó a -78 °C durante 2 h y después se permitió que se calentara hasta TA. La reacción se desactivó con NH₄Cl (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. Se separaron las fracciones orgánicas y se guardaron, a continuación se lavaron con salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 3-alil-2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno (1.2 g, 100%) como un aceite.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7.34-7.30 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.94-5.83 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H).

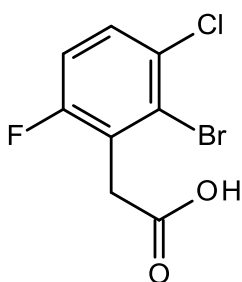
1.2 Ácido 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)acético

Una solución de 3-alil-2-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno (15.0 g, 60.1 mmol) en diclorometano (200 ml) en un matraz de 2 bocas se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una boca lateral se conectó a una trampa que contenía una solución acuosa de KI. Se burbujeó ozono a través de la solución hasta que se consumió por completo el material de partida (5 horas). Se burbujeó aire a través de la solución durante 10 minutos para eliminar el ozono en exceso. Se añadió sulfuro de dimetilo (44 g, 601 mmol) y se permitió que la mezcla se calentara hasta TA. La reacción se prolongó durante 16 h a TA.

La mezcla se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se guardó la fase orgánica. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)acetaldehído (15.3 g) crudo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)acetaldehído crudo (15.3 g, 60.8 mmol) en una mezcla de *tert*-butanol (92 ml) y agua (46 ml), y a continuación se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadieron 2-metilbut-2-eno (64.5 ml, 608 mmol), dihidrogenofosfato de sodio (34.6 g, 243 mmol) y clorito de sodio (16.5 g, 163 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, a continuación se diluyó con salmuera (150

ml) y ácido clorhídrico 2 M (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de metabisulfito sódico (100 ml) después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El sólido crudo se disolvió en una mezcla de agua (100 ml) y NaOH 2.0 M (30 ml). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se desecharon las fracciones orgánicas. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (20 ml) lo que dio como resultado la formación de una suspensión blanca. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar ácido 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)acético acid (8.0 g, 49 %) en forma de un sólido blanco.

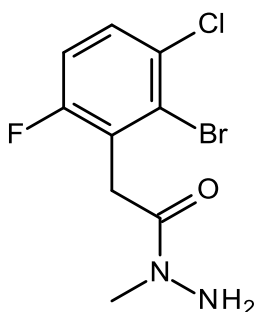


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H : 12.79 (s a, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).

1.3 2-(2-Bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-N-metil-acetohidrazida

A una solución agitada de ácido 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)acético (2.0 g, 7.5 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida [EDC.HCl] (1.4 g, 9.0 mmol), seguido de la adición gota a gota de metil hidrazina (0.4 ml, 7.5 mmol).

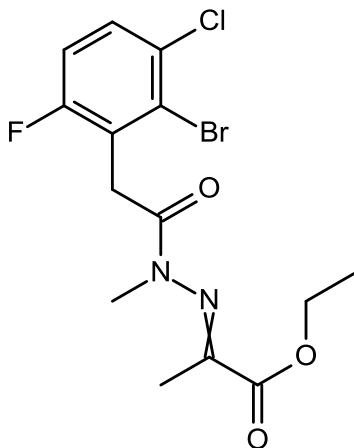
La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 3 h. A continuación, la reacción se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida proporcionó 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)-*N*-metilacetohidrazida cruda (1.8 g, 81%) que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H : 7.59 (dd, J=8.9 y 5.4, 1H), 7.30 (t, J=8.9, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.10 (s a, 2H), 3.02 (s, 3H).

1.4 Éster etílico del ácido 2-[[2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)acetil]metilhidrazono}propiónico

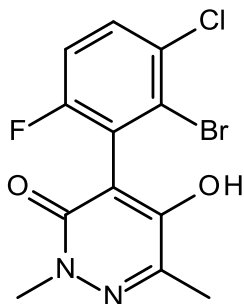
A una solución agitada de 2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)-*N*-metilacetohidrazida (1.8 g, 6.09 mmol) en etanol (5 ml) se añadió gota a gota piruvato de etilo (0.7 ml, 6.7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta TA y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente) para obtener el compuesto deseado, éster etílico del ácido 2-[[2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)acetil]metilhidrazono}propiónico (1.8 g, 75%) como un sólido blanquecino.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7.40-7.35 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.32 (c, $J=7.1$, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.1$, 3H).

1.5 4-(2-Bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona

Se disolvió el éster etílico del ácido 2-{{2-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)acetil]metilhidrazono}propiónico (500 mg, 1.27 mmol) en acetonitrilo (2.5 ml) y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno [DBU] (0.47 ml, 3.2 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C utilizando irradiación de microondas durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se extrajo con DCM, las fracciones orgánicas se separaron y se lavaron con una solución de salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente) para obtener 4-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)-5-hidroxi-2,6-dimetilpiridazin-3-ona (340 mg, 77.1%) como un sólido blanquecino.

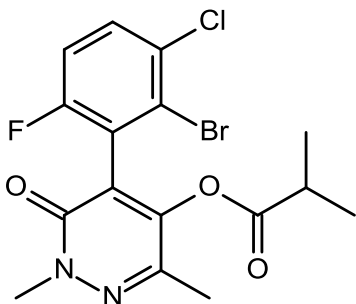


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} : 11.01 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.39 (t, $J=8.7$, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

1.6 2-Metilpropanoato de [5-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo]

A una solución agitada de 4-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)-5-hidroxi-2,6-dimetilpiridazin-3-ona (1.4 g, 4.02 mmol) en diclorometano (32 ml) a TA se añadieron trietilamina (1.1 ml, 8.06 mmol), 4-(dimetilamino)piridina [DMAP] (49 mg, 0.40 mmol) y cloruro de isobutirilo (0.6 ml, 4.83 mmol).

Una vez que se consideró que había finalizado, la reacción se diluyó con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y concentró a presión reducida para dar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente) para obtener 2-metilpropanoato de [5-(2-bromo-3-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-6-oxopiridazin-4-ilo] (1.47 g, 87 %).

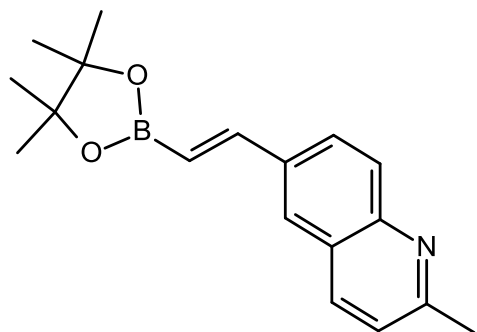


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 7.51-7.47 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 6H).

1.7 2-Metil-6-[(E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil]quinolina

4,4,5,5-Tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0.73 ml, 4.32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.25 ml, 7.20 mmol) se añadieron a una solución agitada de 6-bromo-2-metil-quinolina (800 mg, 3.6 mmol) y cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II) (92 mg, 0.18 mmol) en tolueno (14 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h.

Tras finalización la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se filtró a través de Celite® (eluyendo con DCM). El filtrado se concentró *al vacío* después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyendo un gradiente de acetato de etilo/iso-hexano) para dar 2-metil-6-[(E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil]quinolina (886 mg, 83% rendimiento).



^1H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm
1.34 (s, 12 H) 2.74 (s, 3 H) 6.29 (d, $J=18.46$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 7.55 (d, $J=18.4$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H) 7.94 - 7.99 (m, 1 H) 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H).

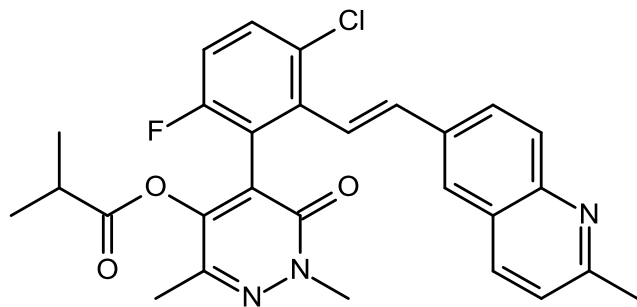
1.8 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(2-

metil-6-quinolil)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (A-4.034)

Una solución agitada de 2-metilpropanoato de [5-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (1.03 g, 2.47 mmol), Cs_2CO_3 (2.43 g, 7.40 mmol), 2-metil-6-[(E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil]quinolina (0.874 g, 2.96 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0.101 g, 0.123 mmol) en 1,4-dioxano (21 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo.

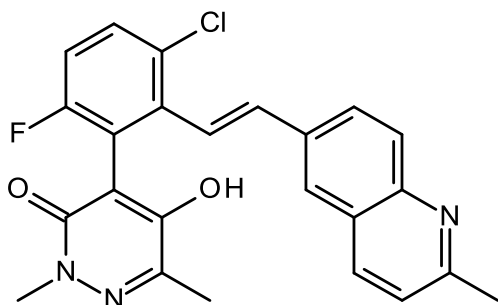
Después de 16h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del dioxano, después se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con porciones de EtOAc (2 X). El pH de la fase acuosa sea justo después a pH 2 con HCl 2M (ac.) después se extrajo con una porción adicional de EtOAc.

El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyendo un gradiente de acetato de etilo / iso-hexano) para dar 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(2-metil-6-quinolil)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (86 mg, 7% rendimiento, **A-4.034**) y 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(2-metil-6-quinolil)vinil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (51 mg, 5% rendimiento, **A-2.034**).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.11 (ap t, $J=7.1$ Hz, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 6.81 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H)

7.04 (t, J=8.7 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=16.5 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.45 (dd, J=8.9, 5.07 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.3 Hz, 1 H).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 6.72 (d, J=16.4 Hz, 1 H) 6.93 - 7.07 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=8.9, 5.14 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1 H)

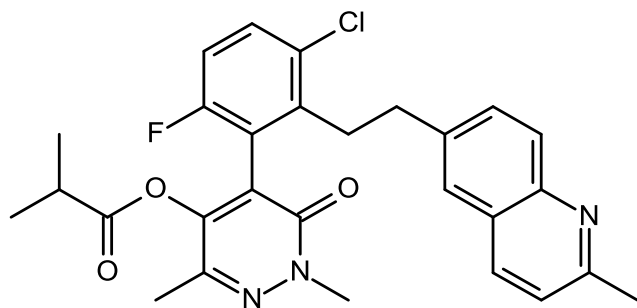
1.9 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(2-metil-6-quinolil)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (A-3.034)

[5-[3-Cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(2-metil-6-quinolil)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il] 2-metilpropanoato (56 mg, 0.12 mmol, **4.034**) se sometió a hidrogenación catalítica en tetrahidrofurano (0.3 ml) sobre catalizador Pd al 5%/C (24 mg) a 3 bar de H₂.

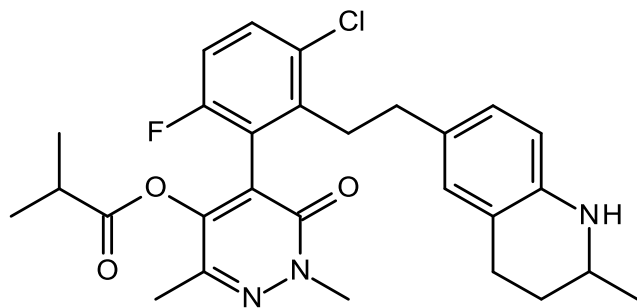
Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®, eluyendo con DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto.

El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente acetato de etilo/iso-hexano) para dar 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(2-metil-6-quinolil)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (15 mg, 27% rendimiento,

A-3.034) y una mezcla de productos reducidos adicionales que se purificó adicionalmente por HPLC dirigida de masas de fase inversa preparativa para dar 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (6 mg, 11% rendimiento, **A-3.030**).



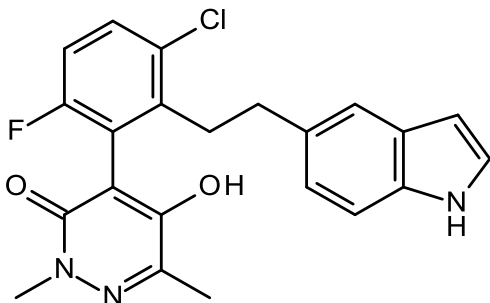
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (dd, $J=7.0$, 4.4 Hz, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.79 - 3.09 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 7.00 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.49 (ap d, $J=1.1$ Hz, 3 H) 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.96 (dd, $J=7.03$, 2.02 Hz, 6 H) 1.25 (d, $J=6.24$ Hz, 3 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.54 (dt, $J=13.94$, 6.97 Hz, 1 H) 2.63 - 2.84 (m, 6 H) 3.39 (td, $J=6.51$, 3.12 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 6.52 (d a, $J=6.48$ Hz, 1 H) 6.72 - 6.79 (m, 2 H) 6.96 (t, $J=8.62$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.80$, 5.14 Hz, 1 H).

Ejemplo 2 Preparación de 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(1H-indol-

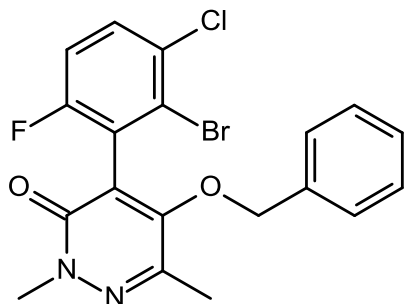
5-il)etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (A-1.021)



2.1 5-Benciloxi-4-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-piridazin-3-ona

Bromuro de bencilo (0.19 ml, 1.58 mmol) se añadió a una suspensión agitada de 4-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (500 mg, 1.44 mmol) y K_2CO_3 (0.22 g, 1.58 mmol) en acetona (2.9 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h.

Tras finalización la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA después se filtró (eluyendo con acetona). El filtrado se concentró *al vacío* después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/iso-hexano) para dar 5-benciloxi-4-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (560 mg, 89% rendimiento).

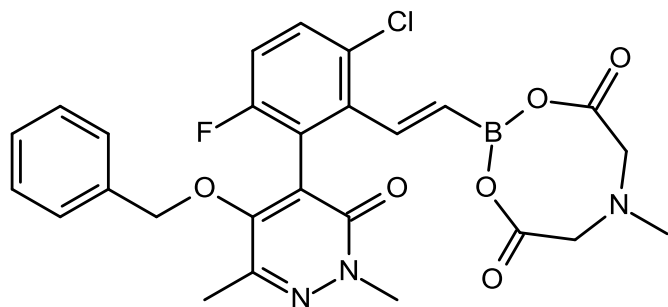


^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 4.59 - 4.76 (m, 2 H) 7.09 (dd, $J=8.93$, 7.95 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 3 H) 7.52 (dd, $J=8.93$, 5.38 Hz, 1 H).

2.2 2-[(E)-2-[2-(5-benciloxi-2,6-dimetil-3-oxo-piridazin-4-il)-6-cloro-3-fluoro-fenil]vinil]-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona

Una solución agitada de 5-benciloxi-4-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.00 g, 2.28 mmol), cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II) (59 mg, 0.11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.80 ml, 4.57 mmol) y 6-metil-2-vinil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (0.50 g, 2.74 mmol) en THF (23 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h después a 70°C durante 16h adicionales.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite®, eluyendo con porciones adicionales de DCM. El filtrado se concentró al vacío después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo / metanol) para dar 5-benciloxi-4-(2-bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-2,6-dimetil-piridazin-3-ona; 2-[(E)-2-[2-(5-benciloxi-2,6-dimetil-3-oxo-piridazin-4-il)-6-cloro-3-fluoro-fenil]vinil]-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (904 mg, 74% rendimiento).



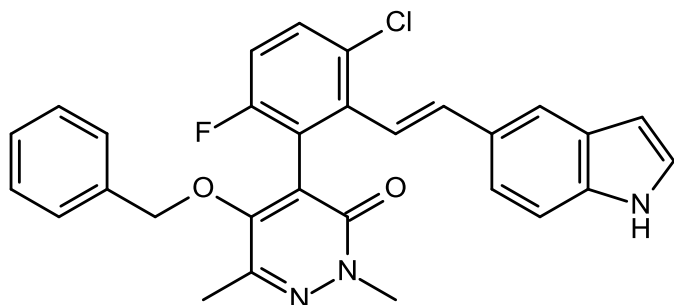
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 3.73 (s, 7 H) 4.60 (s, 2 H) 5.97 (d, J=18.6 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=18.5 Hz, 1 H) 7.02 (t, J=8.6 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=6.7, 3.00 Hz, 2 H) 7.29 - 7.34 (m, 3 H) 7.44 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1 H).

2.3 5-benciloxi-4-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(1H-indol-5-il)vinil]fenil]-2,6-dimetil-piridazin-3-ona

A un vial de microondas se añadió 2-[(E)-2-[2-(5-benciloxi-2,6-dimetil-3-oxo-piridazin-4-il) 6-cloro-3-fluorofenil]vinil]-6-metil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (300 mg, 0.56 mmol), 5-bromo-1H-indol (163 mg, 0.84 mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (23 mg, 0.028 mmol,) y K₃PO₄.H₂O (512 mg, 2.22 mmol). El vial se tapó después y purgó con N₂ antes de la adición de THF (5.6 ml) y agua (0.2 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 mins en con irradiación con microondas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extraieron con EtOAc (2×20 ml). Los extractos orgánicos combinados se recogieron, secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron al vacío para dar el producto en bruto.

El producto en bruto se purificó por HPLC dirigida de masa de fase inversa preparativa para dar 5-benciloxi-4-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(1H-indol-5-il)vinil]fenil]-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (45 mg, 16% rendimiento).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.70 (d, J=5.3 Hz, 2 H) 6.53 (t, J=2.1 Hz, 1 H) 6.78 - 6.86 (m, 1 H) 6.88 - 6.94 (m, 1 H) 7.01 (t, J=8.6 Hz, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 2 H) 7.19 (t, J=2.8 Hz, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 4 H) 7.47 (dd,

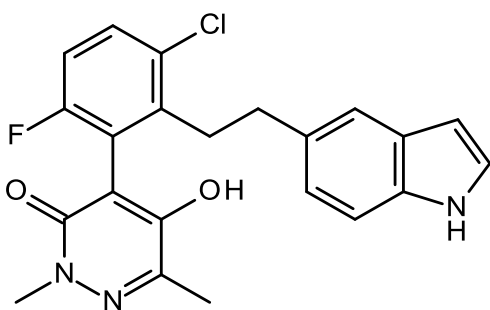
J=8.9, 5.3 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 8.25 - 8.44 (m, 1 H).

2.4 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(1H-indol-5-il)etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (A-1.021)

5-benciloxi-4-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(1H-indol-5-il)vinil]fenil]-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (45 mg, 0.09 mmol) se sometió a hidrogenación catalítica en tetrahidrofurano (0.23 ml) sobre catalizador Pd al 5%/C (38 mg x 2) a 3 bar de H₂.

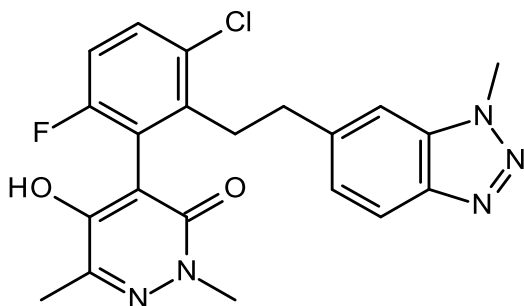
Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®, eluyendo con DCM. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo en bruto.

El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyente acetato de etilo/iso-hexano) para dar 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(1H-indol-5-il)etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (24 mg, 65% rendimiento, **A-1.021**).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.18 (s, 3 H) 2.70 - 2.96 (m, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 6.44 (ddd, J=3.0, 2.0, 0.7 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1 H) 6.89 (t, J=8.6 Hz, 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.37 (dd, J=8.8, 5.14 Hz, 1 H) 8.21 (s a, 1 H).

Ejemplo 3 Preparación de 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(3-metilbenzotriazol-5-il)etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.343)

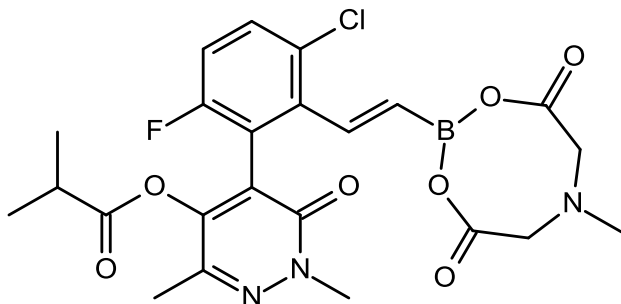


3.1 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo]

2-Metil-propanoato de [5-(2-Bromo-3-cloro-6-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (5.00 g, 11.97 mmol, 1.0 equiv.), 6-metil-2-vinil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (2.63 g, 14.36 mmol, 1.2 equiv.) y cloro[(tri-terc-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio (II) (307 mg, 0.60 mmol, 0.05 equiv.) se cargaron en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador, una barra agitadora y un burbujeador de nitrógeno. Se añadió THF (100 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (4.2 ml, 23.94 mmol, 2.0 equiv.) frente a un flujo de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se diluyó en DCM y se filtró a través de Celite®, lavando con porciones adicionales de DCM. Después, el eluyente se concentró a sequedad.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (5.91 g, 11.4 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ
 = 7.63 (dd, J = 5.1, 8.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz, 1H),
 6.65 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.24
 (dd, J = 11.9, 17.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.70 (s,
 3H), 2.66 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.90 (d, J =
 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

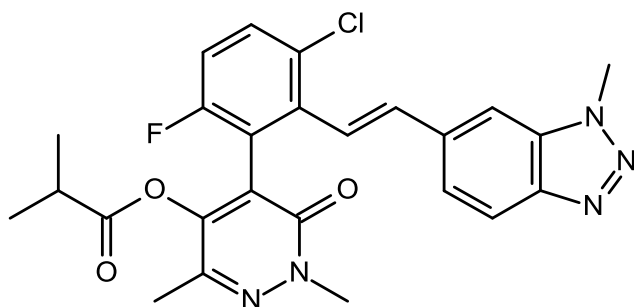
3.2 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(3-metilbenzotriazol-5-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (4.343)

2-Metilpropanoato de [5-[3-Cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (700 mg, 1.35 mmol), complejo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano [$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$] (55 mg, 0.067 mmol), 6-bromo-1-metil-benzotriazol (371 mg, 1.75 mmol) y fosfato potásico (1.17 g, 5.39 mmol) se añadieron a un vial de microondas de 10-20 ml. 2-metiltetrahidrofurano (10 ml) y agua (0.5 ml) se añadieron después la mezcla de reacción se desgasificó por vacío y relleno con nitrógeno (X3). La mezcla de reacción se calentó 120°C durante 60 mins con irradiación con microondas.

La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite®, lavando a través con EtOAc y EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una goma marrón (853 mg). El material en bruto se purificó por cromatografía automatizada ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo para dar 2-

metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(3-metilbenzotriazol-5-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] **(4.343)** como goma naranja (622 mg, 87% rendimiento)

El material purificado se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con resina secuestradora metálica SiliCicle SiliaMetS® Tiol (SH) (622 mg) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, después se filtró para retirar la resina, lavando con acetonitrilo adicional. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(3-metilbenzotriazol-5-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] **(4.343)** como sólido blanco (583 mg, 87% rendimiento)



¹H RMN (400 MHz, cloroformo)

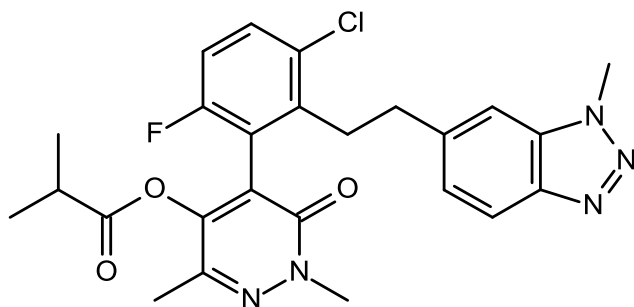
7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 3H), 7.15 (d, J=16.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=16.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.67 (spt, J=7.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.13 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3H)

3.3 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(3-metilbenzotriazol-5-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo]

[5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(3-metilbenzotriazol-5-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il] 2-metilpropanoato (496 mg, 1.00 mmol) se sometió a hidrogenación catalítica en EtOAc (10 ml) sobre catalizador

Pd al 5%/C (50% húmedo) (0.21 g) a 3 bar de H₂ durante 18 h.

La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo en bruto (503 mg) que se purificó por HPLC dirigida de masa de fase inversa para proporcionar [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(3-metilbenzotriazol-5-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-il] 2-metilpropanoato en forma de una goma incolora (332 mg, 67% rendimiento)

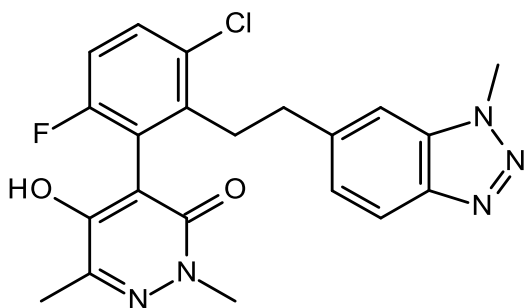


¹H RMN (400 MHz, cloroformo) δ = 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.1, 8.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.3, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.11 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.54 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

3.4 Preparación de 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(3-metilbenzotriazol-5-il)etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.343)

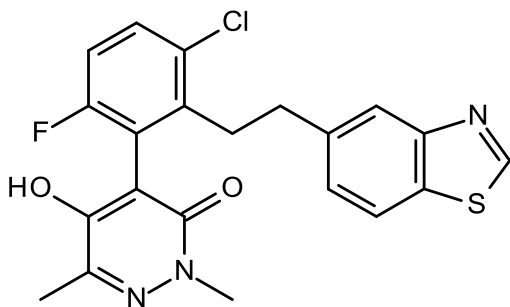
2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(3-metilbenzotriazol-5-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (332 mg, 0.67 mmol) se agitó en etanol (5 ml) a temperatura ambiente. Una solución de hidróxido de litio monohidratado (85 mg, 2.00 mmol) en agua (2 ml) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h.

Disolvente etanol se retiró a presión reducida, después el residuo se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se acidificó a ~pH 3-4 mediante la adición de HCl 2M (ac.), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanco (240 mg). El residuo en bruto se purificó por cromatografía automatizada ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo para dar 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(3-metilbenzotriazol-5-il)etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona **(1.343)** como sólido blanco (196 mg, 69%)



^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo) δ ppm 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=5.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.84 - 3.07 (m, 4H) 2.21 (s, 3H)

Ejemplo 4 Preparación de 4-[2-[2-(1,3-benzotiazol-5-il)etil]-3-cloro-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.350)



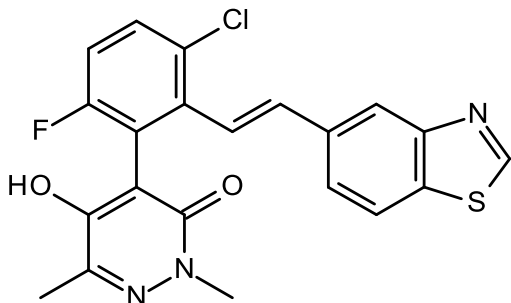
4.1 4-[2-[(E)-2-(1,3-benzotiazol-5-il)vinil]-3-cloro-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona

2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[(E)-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)vinil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (500 mg, 0.96 mmol), 5-bromo-1,3-benzotiazol (309 mg, 1.44 mmol) complejo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano [PdCl₂(dppf).DCM] (4 mg, 0.05 mmol) y CARBONATO POTÁSICO (403 mg, 2.89 mmol) se añadieron a un vial de microondas de 10-20 ml en una atmósfera de nitrógeno. Acetonitrilo desgasificado (8 ml) y agua (2 ml) se añadieron y la mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min con irradiación con microondas.

La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se trató con agua (10 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 4 mediante la adición de HCl 1 M (ac.). DCM (20 ml) se añadió y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM/MeOH (8:1) (2 x 10 ml), después los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para dar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía automatizada ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo para dar 4-[2-[(E)-2-(1,3-benzotiazol-5-il)vinil]-3-cloro-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona como sólido blanco (302 mg, 73% rendimiento).

El producto obtenido se disolvió en una mezcla 3:2 de metanol/acetato de etilo (25 ml). La solución se trató con carbón activado (100 mg) después se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celite®, después se lavó a través de MeOH/EtOAc 3:2 adicional (10 ml). El filtrado se trató con resina secuestradora metálica SiliCicle SiliaMetS® Tiol (SH) (300 mg) después se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se filtró para retirar la resina, después el filtrado

se concentró al vacío para dar un sólido blanquecino (286 mg) .



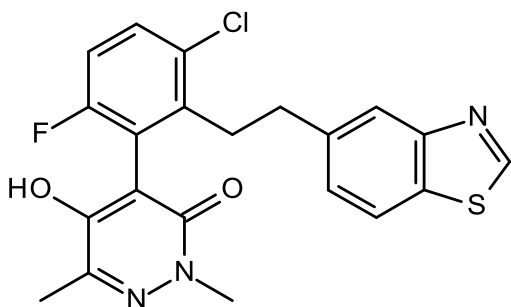
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ =
 10.84 (s a, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.1, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

4.2 4-[2-[2-(1,3-benzotiazol-5-il)etil]-3-cloro-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.350)

A una solución de 4-[2-[(E)-2-(1,3-benzotiazol-5-il)vinil]-3-cloro-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (835 mg, 1.95 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió N,N-Diisopropiletilamina (2.70 ml, 16.0 mmol). La mezcla agitada de reacción se calentó a 70 °C y 2,4,6-Triisopropilbencenosulfonil hidrazida (5.17 g, 15.6 mmol) se añadió en porciones durante 4 h después la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. N,N-Diisopropiletilamina adicional (1.70 ml, 9.80 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de 2,4,6-Triisopropilbencenosulfonil hidrazida (3.24 g, 9.77 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h adicionales.

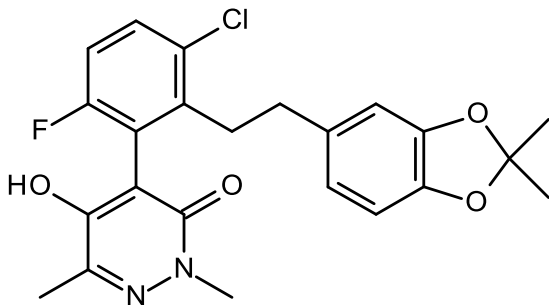
La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró directamente sobre sílice. El material en bruto se purificó parcialmente por cromatografía

automatizada ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. El material obtenido se purificó adicionalmente por HPLC dirigida de masa de fase inversa para proporcionar 4-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-[4-(metilsulfanilmetil)fenil]etil]fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (**1.350**) como sólido amarillo pálido (227 mg, 27% rendimiento)



1HRMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
 10.84 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.93 - 2.70 (m, 4 H), 2.26 (s, 3H)

Ejemplo 5 Preparación de [3-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.361)

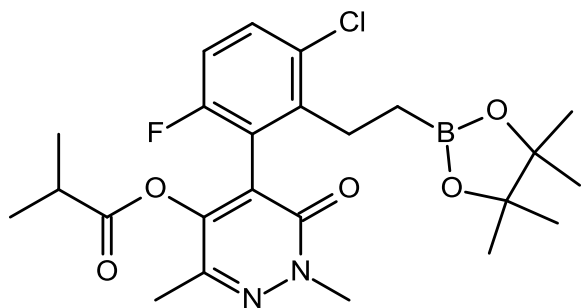


5.1 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo]

Un matraz de fondo redondo secado al horno se cargó después con Ir(COD)Cl₂ (299 mg, 0.45 mmol) y 4-

difenilfosfanilbutil(difenil)fosfano (0380 mg, 0.89 mmol). El matraz se evacuó y relleno con nitrógeno (x 3), después THF (75 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins. Una solución de 2-metilpropanoato de [5-(3-cloro-6-fluoro-2-vinil-fenil)-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] [preparada como se describe en el Ejemplo 4] (6.7 g, 17.8 mmol) en THF se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 10 mins, seguido de la adición gota a gota de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3.02 ml, 20.8 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante una noche.

Después de 24 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/etilacetato, para dar 2-metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (4.50 g, 51% rendimiento) como sólido amarillo.



¹H RMN (500 MHz, cloroformo)

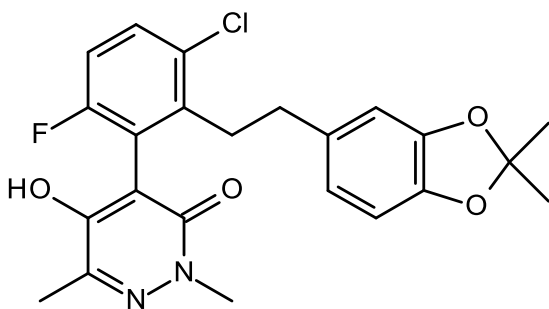
δ = 7.35 (dd, J = 5.2, 8.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 12H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

5.2 [3-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona (1.361)

5-bromo-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol (70 mg, 0.30 mmol)

se cargó en un vial de microondas de 2-5 ml. 2-Metilpropanoato de [5-[3-cloro-6-fluoro-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]fenil]-1,3-dimetil-6-oxo-piridazin-4-ilo] (100 mg, 0.20 mmol) se añadió como solución en 1,4-dioxano (2 ml), seguido de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (RuPhos Pd-G2) (26 mg, 0.03 mmol) como solución en 1,4-dioxano (2 ml). Una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0.30 ml, 0.61 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 140 °C durante 80 min con irradiación con microondas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se filtró a través de un cartucho prehumedecido de 0.5 g Silica-TMT, lavando a través con acetonitrilo (2 x 2 ml). El filtrado se concentró a sequedad, después se purificó por HPLC dirigida de masa de fase inversa para proporcionar [3-cloro-2-[2-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)etil]-6-fluoro-fenil]-5-hidroxi-2,6-dimetil-piridazin-3-ona **(1.361)** como sólido blanco (15 mg, 17% rendimiento).

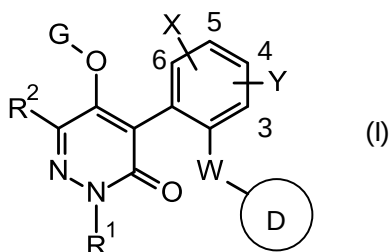


^1H RMN (500 MHz, cloroformo) δ ppm 7.43 (dd, $J = 5.2, 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.40 - 6.36 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)

Compuestos 1.019, 1.021, 1.027, 1.028, 1.036, 2.034, 3.030, 3.034, 4.034, 1.339, 1.340, 1.341, 1.342, 1.344,

1.345, 1.346, 1.347, 1.348, 1.349, 1.351, 1.352, 1.353, 1.354, 1.355, 1.356, 1.044, 1.053, 1.357, 1.358, 1.359, 1.360, 2.362, 2.363, y 4.342 se prepararon usando los métodos generales descritos *anteriormente*. Tabla 5 siguiente muestra la estructura de estos compuestos y datos de caracterización de RMN.

Tabla 5 Ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I). El sistema de numeración utilizado para describir las posiciones de X e Y se muestra únicamente a efectos de claridad.



No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
1.019	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	1,2,3,4- tetrahidr oquinolin -6-il-	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo) δ ppm 1.91 (d a, J=5.26 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.50 - 2.84 (m, 5 H) 3.19 - 3.30 (m, 2

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								H) 3.46 (s, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 6.35 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 6.57 - 6.65 (m, 2 H) 6.97 (t, J=8.56 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.80, 5.14 Hz, 1 H)
1.02 1	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	1H-indol- 5-il-	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo) δ ppm 2.18 (s, 3 H) 2.70 - 2.96 (m, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 6.44 (ddd, J=3.00, 2.02, 0.73 Hz, 1 H) 6.78 (dd,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								J=8.31, 1.59 Hz, 1 H) 6.89 (t, J=8.56 Hz, 1 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.37 (dd, J=8.80, 5.14 Hz, 1 H) 8.21 (s a, 1 H)
1.02 7	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2- (trifluor ometil)- 4- quinolil-	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.81 - 2.94 (m, 1 H) 3.01 (d a, J=6.11 Hz, 1 H) 3.35 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 7.04 (t,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								J=8.56 Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.58 (ddd, J=8.31, 6.97, 1.10 Hz, 1 H) 7.79 (ddd, J=8.41, 6.94, 1.28 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=8.56 Hz, 1 H)
1.028	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-etil- 1,3- benzoxazo 1-6-il-	¹ H RMN (400 MHz, metanol) δ = 7.49 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J =

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								1.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (c, J = 7.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
1.03 6	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	4- quinolil-	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.88 - 3.02 (m, 2 H) 3.24 (ddd, J=19.47, 10.48, 6.24

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 7.00 (t, J=8.56 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.38 - 7.51 (m, 2 H) 7.64 - 7.79 (m, 2 H) 8.03 (d, J=8.19 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=4.40 Hz, 1 H)
2.03 4	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	(E) - CH= CH-	2-metil- 6- quinolil-	¹ H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm 1.11 (t, J=7.15 Hz, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 3.69

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(s, 3 H) 6.81 (d, J=16.38 Hz, 1 H) 7.04 (t, J=8.68 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=16.51 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.45 (dd, J=8.86, 5.07 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.94 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.31 Hz, 1 H)
3.030	- Me	- Me	- (C=O) iPr	6-F	3-Cl	- CH ₂ - CH ₂	2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin	¹ H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm 0.96

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
						-	-6-il-	(dd, J=7.03, 2.02 Hz, 6 H) 1.25 (d, J=6.24 Hz, 3 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.54 (dt, J=13.94, 6.97 Hz, 1 H) 2.63 - 2.84 (m, 6 H) 3.39 (td, J=6.51, 3.12 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 6.52 (d a, J=6.48 Hz, 1 H) 6.72 - 6.79 (m, 2 H) 6.96 (t, J=8.62 Hz, 1

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								H) 7.40 (dd, J=8.80, 5.14 Hz, 1 H)
3.034	- Me	- Me	- (C=O) iPr	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-metil-6-quinolil-	¹ H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm 0.97 (dd, J=6.97, 4.40 Hz, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.79 - 3.09 (m, 4 H) 3.84 (s, 3 H) 7.00 (t, J=8.62 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 7.90 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.96 (d,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								J=8.31 Hz, 1 H)
4.03 4	- Me	- Me	- (C=O) iPr	6- F	3- Cl	(E) - CH= CH-	2-metil- 6- quinolil-	¹ H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm 2.24 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 6.72 (d, J=16.38 Hz, 1 H) 6.93 - 7.07 (m, 2 H) 7.26 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=8.93, 5.14 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.80, 1.96 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.99 (d,

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								J=8.44 Hz, 1 H)
1.339	- Me	- Me	-H	6-F	3-Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-metil-5-1,3-benzotiazolil-	¹ H RMN (500 MHz, cloroformo) δ ppm 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s a, 1H), 7.19 (dd, J = 5.1, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d a, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.90 - 2.74 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)
1.340	- Me	- Me	-H	6-F	3-Cl	- CH ₂ -	2,2-dimetil-6-3H-	¹ H RMN (400 MHz, metanol) δ

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
						CH ₂ -	benzofura nil-	ppm 7.50 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.79 - 2.50 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)
1.34 1	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-metil- 6-1,3- benzoxazo lil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 10.83 (s a, 1H), 7.54

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(dd, J=5.2, 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.87 - 2.66 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
1.34 2	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2,2- difluoro- 5-1,3- benzodiox olil-	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo) δ ppm 7.38 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.8 Hz,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								1H), 6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)
1.34 4	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	1-metil- 3- indazolil -	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 10.86 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.02 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.23 (s. 3H)
1.34 5	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	1-metil- 5- pirrolo[2 ,3- b]piridin il-	¹ H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 8.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.63

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(s, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)
1.346	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	5- benzofura nil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.82 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28 (s a, 1H), 7.21 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (s a, 1H), 3.61

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(s, 3H), 2.76-2.67 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)
1.34 7	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	6- benzotiof enil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 10.83 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.24 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.24 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H),

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.25 (s. 3H)
1.34 8	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	5- benzotiof enil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 10.83 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58- 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)
1.34 9	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂	6-1,3- benzotiaz olil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 10.81 (s,

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
						-		1H), 9.30 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)
1.351	- Me	- Me	-H	6-F	3-Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	3-metil-6-1,2-benzoxazolil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.04 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (t,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								J=8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.04 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s. 3H)
1.35 2	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	5-2-oxo- 3H-1,3- benzoxazo lil-	¹ H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7.49 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=1.5, 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.5 Hz,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								1H), 3.72 (s, 3H), 2.88 - 2.65 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)
1.35 3	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	6-1- metilinda zolil-	¹ H RMN (400 MHz, metanol) δ ppm 7.90 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=0.6, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.10 (s a, 1H), 7.11 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.68 (s, 3H),

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								2.99 - 2.77 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)
1.35 4	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	5-1- metilinda zolil-	¹ H RMN (400MHz, metanol) 7.86 (s, 1H), 7.49 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.92-2.74 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)
1.35	-	-	-H	6-	3-	-	6-1-	¹ H RMN (400

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
5	Me	Me		F	Cl	CH ₂ - CH ₂ -	metilindo lil-	MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.85 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)
1.356	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ -	5-1- metilindo lil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.83 (s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.33 -

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								7.29 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.72 - 2.64 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)
1.04 4	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	1-naftil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 10.96 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.56

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.44- 7.36 (m, 2H), 7.28- 7.23 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.28 (s. 3H)
1.05 3	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-naftil-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 10.85 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.58- 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.23

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(t, J=8.7 Hz, 1H), 7.16-7.14 (1H), 3.61 (s, 3H), 2.88 - 2.72 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)
1.35 7	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	5-2- oxoindoli nil-	¹ HRMN (400 MHz, DMSO- d6) 10.82 (s a, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.55 (dd, J=5.3, 8.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.79 (d a, J=7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H),

No. de compuesto	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								3.40 (s, 2H), 2.73 - 2.52 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)
1.358	- Me	- Me	-H	6-F	3-Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-metil-1,3-dioxo-isoindolin-5-il-	¹ H RMN (500 MHz, cloroformo) δ ppm 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s a, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 8.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.82 - 2.71

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(m, 1H), 2.32 (s, 3H)
1.35 9	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-1,3- benzoxazo lil-	¹ H RMN (400 MHz, d6- DMSO), δ ppm 10.81 (s,1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (t,1H), 3.53 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)
1.36 0	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	- CH ₂ - CH ₂ -	2-1,3- benzotiaz olil	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- D6) δ ppm 10.85 (s a,1H), 8.04 - 8.02 (d, 1H), 7.91 - 7.89 (d, 1H), 7.61 -

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								7.58 (dd, 1H), 7.49 - 7.46 (t, 1H), 7.41 - 7.37 (t, 1H), 7.28 - 7.23 (t, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)
2.36 2	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	(E) - CH= CH-	6-2,2- dimetil- 3H- benzofura nil-	¹ H RMN (400 MHz, metanol) 7.52 (dd, J=5.1, 8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=16.4 Hz,

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								1H), 6.70 (dd, J=1.3, 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.47 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)
2.36 3	- Me	- Me	-H	6- F	3- Cl	(E) - CH= CH-	6- imidazo[1 ,2- alpirazin il-	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d6) 10.83 (s a,1H), 9.06 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.63

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(dd, J=5.3, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=15.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)
4.34 2	- Me	- Me	- (C=O) iPr	6- F	3- Cl	(E) - CH= CH-	2,2- difluoro- 5-1,3- benzodiox olil-	¹ H RMN (400 MHz, cloroformo) δ = 7.43 (dd, J = 5.1, 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 3H), 6.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.60

No. de comp uest o	R ¹	R ²	G	X	Y	W	D	Detalles de RMN
								(d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.10 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

B1 Eficacia post-emergencia -Prueba 1

Las semillas de una variedad de especies de ensayo se siembran en suelo estándar en macetas:- *Solanum nigrum* (SOLNI), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinocloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Lolium perenne* (LOLPE). Después de 8 días de cultivo (post-emergencia) bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se rocían con una solución de rocío acuosa derivada de la formulación de la ingrediente activo técnico en solución acetona/agua (50:50) que contiene 0.5% de Tween 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitán, CAS RN 9005-64-5). Los compuestos se aplican a 250 g/ha. Las plantas de prueba se cultivaron después en un invernadero bajo

condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad) y se regaron dos veces al día. Después de 13 días, la prueba se evalúa para determinar el porcentaje de daño causado a la planta. Las actividades biológicas se evalúan en una escala de cinco puntos (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3=40-59%; 2=20-39%; 1=0-19%). Un valor en blanco en la tabla es indicativo de que el compuesto no se evaluó en esa especie.

Tabla 6 Control de especies de maleza con los compuestos de fórmula (I) después de la aplicación posemergencia

Compuesto	AMARE	SOLNI	SETFA	LOLPE	ECHCG	IPOHE
1.019	4	5	5	5	3	5
1.027	2		4	4	4	5
1.028	5	5	5	5	5	5
1.036	5	5	5	5	5	5
2.034	1	5	2	2		3
3.030	5	5	5	5	5	5
3.034	4	5	5	5	4	4
4.034	1	5	2	1		3
1.357	5	5	5	5	4	5
4.342	0	4	1	2	1	3

B2 Eficacia post-emergencia - Prueba 2

Las semillas de una diversidad de especies de prueba se siembran en suelo estándar en macetas:- *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Zea Mays* (ZEAMX), *Abutilon theophrasti* (ABUTH). Después de 8 días de cultivo (post-emergencia) bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se rocían con una solución de rocío acuosa derivada de la formulación de la ingrediente activo

técnico en solución acetona/agua (50:50) que contiene 0.5% de Tween 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitán, CAS RN 9005-64-5). Los compuestos se aplican a 250 g/ha. Las plantas de prueba se cultivaron después en un invernadero bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16°C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad) y se regaron dos veces al día. Después de 13 días, la prueba se evalúa para determinar el porcentaje de daño causado a la planta. Las actividades biológicas se evalúan en una escala de cinco puntos (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3=40-59%; 2=20-39%; 1=0-19%). Un valor en blanco en la tabla es indicativo de que el compuesto no se evaluó en esa especie.

Tabla 7 Control de especies de maleza con los compuestos de fórmula (I) después de la aplicación posemergencia

Compuesto	AMARE	ZEAMX	SETFA	ABUTH	ECHCG	IPOHE
1.339	4	0	4	3	5	4
1.340	5	5	5	5	5	4
1.341	5	4	4	5	5	5
1.342	5	4	4	5	5	5
1.318	4	2	5	4	4	4
1.344	3	1		4	2	3
1.345	4	2	4	4	3	4
1.346	2	2	0	4	4	3
1.347	4	4	4	4	4	4
1.348	4	4	4	3	4	4
1.349	4	2	4	4	4	4
1.350	4	3	4	5	4	3
1.351	5	5	4	5	4	5
1.352	4	3	4	4	4	3
1.353	4	3	4	4	4	3
1.354	4	4	4	4	5	4

Compuesto	AMARE	ZEAMX	SETFA	ABUTH	ECHCG	IPOHE
1.355	4	1	2	3	1	4
1.356	5	2	5	4	4	4
1.044	3	1	0	3	0	4
1.053	4	4	4	3	3	4
1.357	2	5	4	4		4
1.359	3	1	3	4	3	2
1.361	3	4	5	5	4	5
2.363	1	0	0	0	0	2

B3 Eficacia pre-emergencia - Prueba 1

Se sembraron semillas de una diversidad de especies de prueba en suelo estándar en macetas: *Solanum nigrum* (SOLNI), *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Lolium perenne* (LOLPE). Después de un día de cultivo (pre-emergencia) bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se rocían con una solución de rocío acuosa derivada de la formulación de la ingrediente activo técnico en solución acetona/agua (50:50) que contiene 0.5% de Tween 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitán, CAS RN 9005-64-5). Los compuestos se aplican a 250 g/ha. Las plantas de prueba se cultivaron después en un invernadero bajo 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, la prueba se evalúa para determinar el porcentaje de daño causado a la planta. Las actividades biológicas se evalúan en una escala de cinco puntos (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3=40-59%; 2=20-39%; 1=0-19%). Un valor en blanco en la tabla es indicativo de que el compuesto no se evaluó en esa especie.

Tabla 8 Control de especies de malezas por compuestos de fórmula (I) después de la aplicación pre-emergencia

Compuesto	AMARE	SOLNI	SETFA	LOLPE	ECHCG	IPOHE
1.019	5	5	4	3	1	1
1.027	1	4	1	3	3	3
1.028	5	5	5	5	1	5
1.036	5	5	5	5	5	5
2.034	1	2	1	1	1	0
3.030	5	5	5	5	5	5
3.034	5	5	5	5	5	2
4.034	0	1	0	0	0	0
4.342	1	3	0	0	0	1

B4 Eficacia pre-emergencia - Prueba 2

Se sembraron semillas de una diversidad de especies de prueba en suelo estándar en macetas: *Amaranthus retroflexus* (AMARE), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa crus-galli* (ECHCG), *Ipomoea hederacea* (IPOHE), *Zea Mays* (ZEAMX), *Abutilon theophrasti* (ABUTH). Después de un día de cultivo (pre-emergencia) bajo condiciones controladas en un invernadero (a 24/16 °C, día/noche; 14 horas de luz; 65% de humedad), las plantas se rocían con una solución de rocío acuosa derivada de la formulación de la ingrediente activo técnico en solución acetona/agua (50:50) que contiene 0.5% de Tween 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitán, CAS RN 9005-64-5). Los compuestos se aplican a 250 g/ha. Las plantas de prueba se cultivaron después en un invernadero bajo 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, la prueba se evalúa para determinar el porcentaje de daño causado a la planta. Las actividades biológicas se evalúan en una escala de cinco puntos (5 = 80-100%; 4 = 60-79%; 3=40-59%; 2=20-39%; 1=0-19%). Un valor en blanco en la tabla es indicativo de que el compuesto no se evaluó en esa especie.

Tabla 9 Control de especies de malezas por compuestos de fórmula (I) después de la aplicación pre-emergencia

Compuesto	AMARE	ZEAMX	SETFA	ABUTH	ECHCG	IPOHE
1.339	5	1	5	4	5	2
1.340	5	3	5	5	5	5
1.341	5	4	5	5	5	5
1.342	5	1	5	4	5	
1.318	5	2	5	3	5	4
1.344	3	0	2	4	2	3
1.345	5	1	5	4	2	5
1.346	3	1	0	4	0	3
1.347	5	3	3	5	2	5
1.348	5	1	3	3	4	5
1.349	5	4	5	4	5	5
1.350	5	4	5	5	5	5
1.351	5	5	5	5	5	5
1.352	5	4	5	4	3	3
1.353	5	4	5	4	5	5
1.354	4	4	5	4	5	5
1.355	3	1	1	0	0	2
1.356	3	0	1	1	1	2
1.044	2	1	0	3	0	3
1.053	4	1	2	2	2	1
1.357	4	1	4	4	4	3
1.359	5	3	5	5	5	4
1.361	4	1	5	5	3	4
2.363	5	2	4	5	5	5
1.339	1	0	1	0	1	0

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente

descripción de la invención.