



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-21426

54. TITULO

DERIVADOS 4"-DESOXI-4"-(S)-AMINO AVERMECTINA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C02H 19/01

71. SOLICITANTE

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG.

DOMICILIO

BASEL, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

MARZO 9, 2004

202099

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04021426 00000000 Folios: 145
Fecha (ADM): 2004-03-09 16:11:34
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

4 021426 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Syngenta Participations AG**
Dirección: **Schwarzwaldallee 215, CH-4058**
Nacionalidad o Domicilio: **Basilea, Suiza**
Lugar de Constitución : **Suiza**
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **TOBLER, Hans**
Dirección: **Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058**
Nacionalidad o domicilio: **Basilea, Suiza.**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/09315** Fecha **Agosto 20, 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/020738 A1** Fecha **Marzo 13, 2003**

6

TÍTULO (54) **DERIVADOS 4"-DESOXI-4"-(S)-AMINO AVERMECTINA.**

7

Clasificación Internacional (51) **C07H 19/01**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
SUIZA

(32) Fecha

Agosto 28, 2001

(31) Número de Solicitud

1598/01

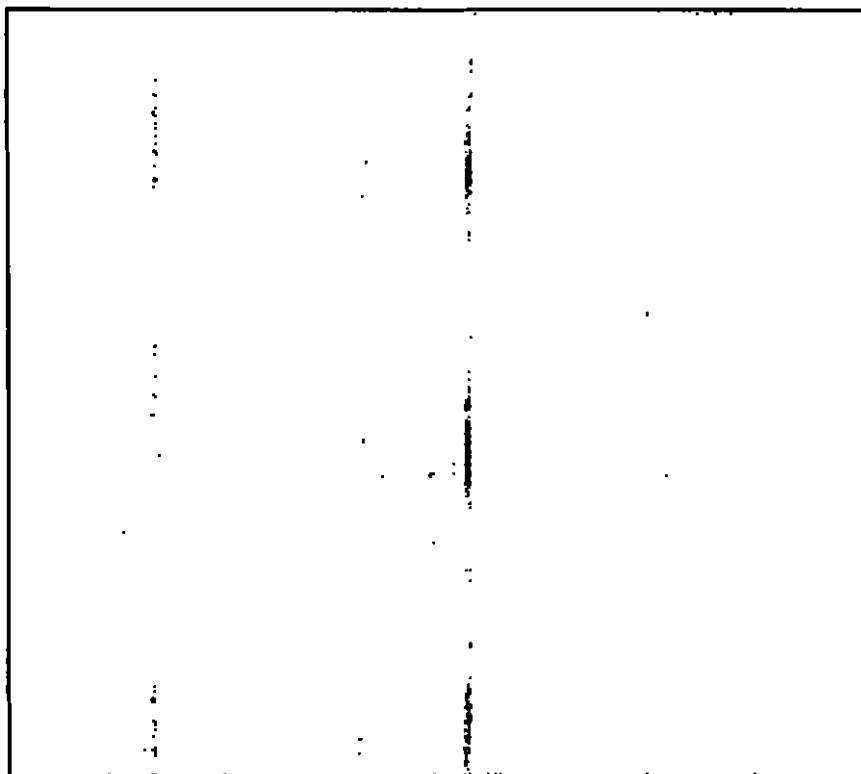
9

Comprobante de pago N° **04 - 15.044**

Fecha **Febrero 25, 2004**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión Escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2636/PCT

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Suiza,
domiciliada en Schwarzwaldallee 215, CH-4058
Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la
invención titulada **"DERIVADOS
4"-DESOXI-4"-(S)-AMINO AVERMECTINA"**.

Clase: C07H 19/01


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

37

2638

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04021425 00000000 Folios: 165
Fecha (IMP): 2004-02-09 16:11:34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 15,044
FECHA : FEBRERO 25 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9706081	25/02/2004	6,928,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

GENERAL
POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, a company
incorporated under the law of Switzerland

domiciled at Basel, Switzerland

hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

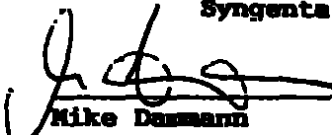
as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **Basel, Switzerland**
on **February 7, 2001**

Syngenta Participations AG


Mike Dammann

Trademark Specialist


Annette Wanner

Application Specialist

El suscrito

obrando en nombre y representación de
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG,
constituida y organizada según las leyes de
Suiza.

con domicilio en Basilea, Suiza

nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE

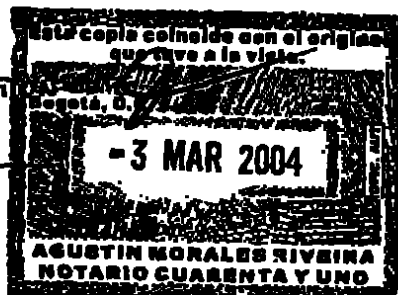
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en **BASILEA, SUIZA**
el **7 FEBRERO, 2001**
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG



LEGALIZATION

I, the undersigned Notary Public, residing in Basle (Switzerland), certify as true and authentic the signatures applied on the back of this document by Messrs. Mike Dammann, German citizen, residing in Eimeldingen (Germany), and Mrs. Annette Wanner, French citizen, residing in Wentzwiller (France).

These two persons are authorized to represent, the first as Trademark Specialist, the second as Application Specialist the Syngenta Participations AG, a company limited by shares legally domiciled in Basle, with their joint signature by two according to a special power of attorney.

I know the named and their signatures personally.

Basle, this 1st (fourteenth) day of February, 2001 (two thousand-one).

14. *[Signature]*
[Signature]

Leg.Prot.Nr. 655/2001

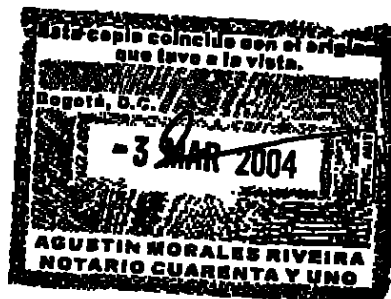
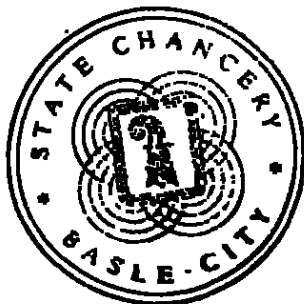
Legalization

We hereby certify that the signature of Mr
[Signature]
notary public in Basle (Switzerland), who is
personally known to us, is genuine.

Basle, 15. Feb. 2001
No. 2648

State Chancery of the
Canton of Basle-City

[Signature]





Consulado de Colombia

Berna



6

AUTENTICACION DE FIRMA No. 0233

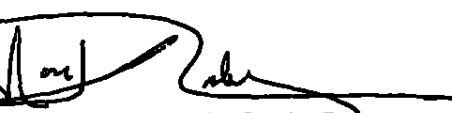
BERNA, 15 DE FEBRERO DEL 2001

El Suscrito Segundo Secretario Encargado
de las funciones consulares de la embajada de la república de
Colombia

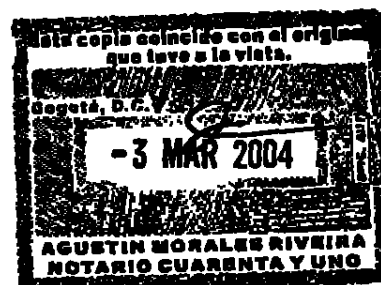
CERTIFICA

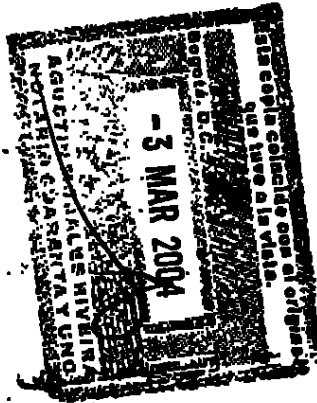
Que la señora **HEIDI FISCHER**, que autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha expresada, las funciones de Oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.

El Suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de la Embajada, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento autenticado.

 
A José Ignacio Arbelaéz M.

- Pagado Impuesto de Timbre: US\$ 7.00
- Pagado Derechos Consulares: US\$ 15.00





12121
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
C. y S. 2

416459

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAR -8 11/50

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento que lleva el sello de legalización No. 416459 de marzo 8 de 2001 y firmado por el Jefe de Legalizaciones en Santafé de Bogotá D.C. (firma ilegible), el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, constituida y organizada según las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe y firmado en Basilea, Suiza el 7 de febrero de 2001 por Mike Dammann, Especialista en Marcas y por Annette Wanner, Especialista en Solicitudes.

LEGALIZACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público, residente en Basilea (Suiza), certifico como verdaderas y auténticas las firmas inscritas en el reverso de este documento por los señores Mike Dammann, ciudadana alemán, residente en Eimeldingen (Alemania) y la señora Annette Wanner, ciudadana francesa, residente en Wentzwiller (Francia).

Estas dos personas están autorizadas para representar, el primero como Especialista de Marcas, la segunda como Especialista de Solicitudes, a Syngenta Participations AG, una sociedad limitada por acciones legalmente domiciliada en Basilea, con su firma conjunta por dos de acuerdo con un poder especial.

Conozco a las nombradas y a sus firmas personalmente.

Basilea, este 14 (decimocuarto) día de febrero de 2001 (dos mil uno).

(fdo) Firma ilegible
Sello oficial notarial
Conrad Haab I.U.D.
Leg. Prot. 655/2001

Legalización(Sello)

Por medio del presente certificamos que la firma del señor(ilegible) notario público en Basilea (Suiza), quien es personalmente conocido por nosotros, es genuina.

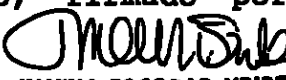
Basilea, 15 de febrero de 2001

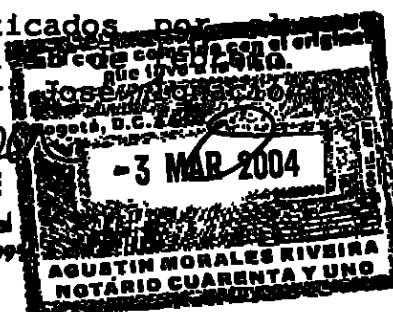
No. 2'648

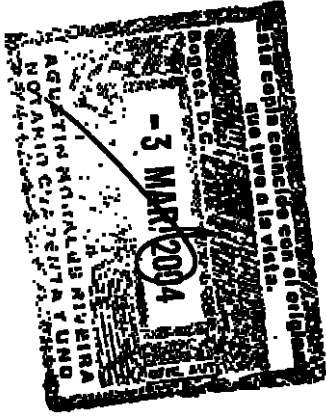
Cancillería de Estado del Cantón de la Cuidad de Basilea (sello oficial)

(fdo) Heidi Fischer

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Berna, Suiza, el día 15 de febrero de 2001, bajo el número 0233, firmado por José Arbeláez M.


JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 6549 Min. Justicia 1994





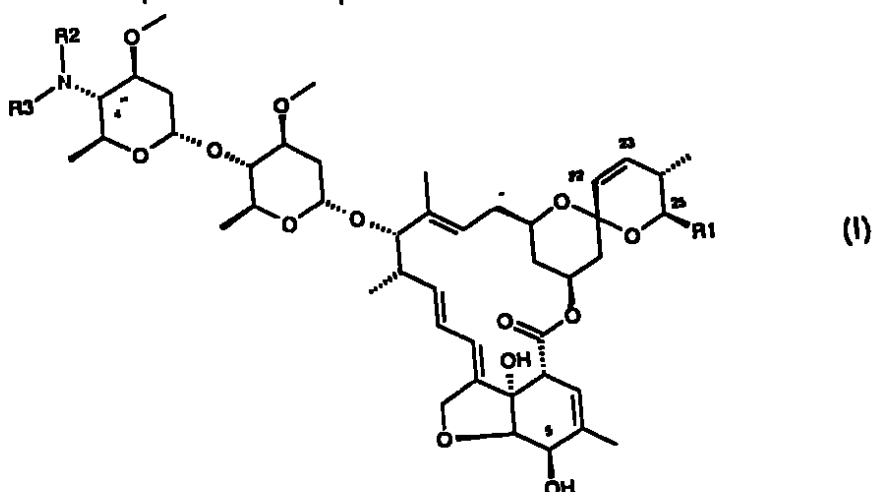
lelel.
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Gyselue-
416459

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 MAR -8
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO D.R.

CUYA FIRMA ATUECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FIRMANES DE

RESUMEN

Se provee una descripción de compuestos de la fórmula



que en la posición 4^a tiene la configuración (S) y donde

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈; o alquenilo C₂-C₁₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido o alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido;

R₃ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido-alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₄-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido;

o R₂ y R₃ conjuntamente son un puente alquileno de tres a siete miembros o un puente alquenileno de cuatro a siete miembros en cada uno de los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado con O, S o NR₄;

X es O o S;

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, bencilo o -C(=O)-R₅;

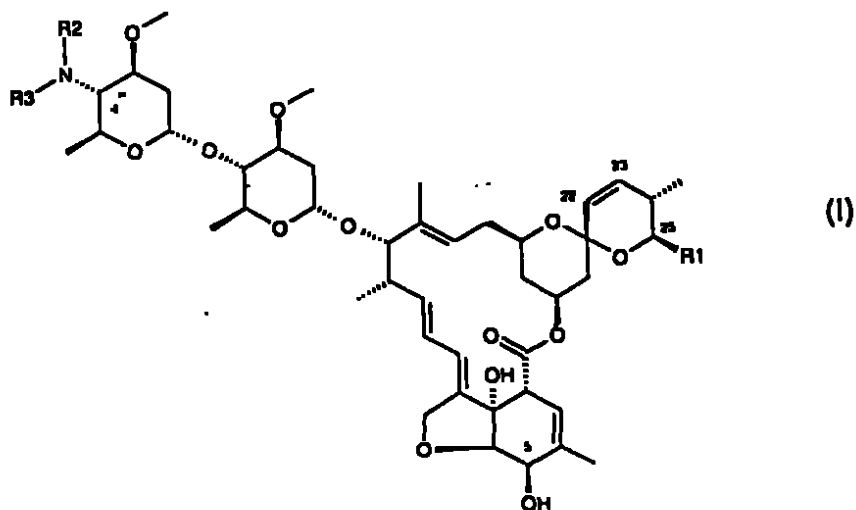
R₅ es por ejemplo H, OH, SH, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinililo C₂-C₈ o haloalquilo C₁-C₁₂;

y, cuando es apropiado, los isómeros E/Z, mezclas de isómeros y/o tautómeros E/Z de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal;

y de un procedimiento para la preparación y el uso de dichos compuestos e isómeros y los tautómeros de los mismos; a los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I); a las composiciones plaguicidas en las cuales se ha seleccionado el ingrediente activo a partir de los compuestos de la fórmula (I); y los tautómeros de los mismos; y a los métodos para controlar plagas usando dichas composiciones.

Derivados 4"-desoxi-4"-(S)-amino avermectina

La invención se refiere a (1) un compuesto de fórmula



en la cual en la posición 4" tiene la configuración (S) y en la cual

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, o alquenilo C₂-C₁₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido o alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido;

R₃ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ mono- a penta-sustituido, alcoxi C₁-C₁₂-alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido; cicloalquenilo C₄-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido; o

R₂ y R₃ conjuntamente son un puente alquileno de tres a siete miembros alquenileno de cuatro a siete miembros en cada uno de los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado con O, S o NR₄;

donde los sustituyentes de los radicales alquilo, alcoxi-alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados están

seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, halo-alquilo C₁-C₂, CN, SCN, NO₂, Si(alquilo C₁-C₁₂)₃, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ que está no sustituido o que está sustituido con desde uno a tres grupos metilo, norbornilenilo, cicloalquenilo C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido con desde uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, cicloalquiltio C₃-C₈, haloalquiltio C₁-C₁₂, alquilsulfinilo C₁-C₁₂, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₁₂, cicloalquilsulfonilo C₃-C₈, haloalquilsulfonilo C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfonilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), NH(hidroxi-alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)(hidroxi-alquilo C₁-C₆), N(fenil)(hidroxialquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=X)ZR₅, -O-C(=X)R₆, -O-C(=X)N(R₈)R₆, -NHC(=X)R₆, -NHC(=X)OR₆, -NHC(=X)SR₆, -NHC(=X)N(R₈)R₆, -S-C(=S)R₆, -NHS(O)₂-R₉, -P(=O)(Oalquilo C₁-C₆)₂;

arilo, heterociclilo, ariloxi, ariltio, heterocicililoxi; y arilo, heterociclilo, ariloxi, ariltio y heterocicililoxi que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a penta-sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, =O, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, haloalquiltio C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilamino-alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Si(alquilo C₁-C₁₂)₃, metilendioxi, -C(=X)R₅, -O-C(=X)R₆, -CH₂-C(=O)R₅, -CH₂-O-C(=O)R₆, -NH-C(=X)R₆, -S-C(=S)R₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₂), -N(alquilo C₁-C₁₂)₂, alquilsulfinilo C₁-C₆, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₈, haloalquilsulfonilo C₁-C₆ y halocicloalquilsulfonilo C₃-C₈; fenilo no sustituido, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alcoxi C₁-C₆, fenil-alquenilo C₂-C₈, fenil-alquinilo C₂-C₈; fenilo, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alcoxi C₁-C₆, fenil-

alquenilo C_2-C_8 y fenil-alquinilo C_2-C_8 , cada uno de los cuales está sustituido en el anillo fenilo con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} y haloalcoxi C_1-C_{12} ;

X es O o S;

Z es un enlace, O, NR_8 o S;

R_4 es alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , bencilo o $-C(=O)-R_5$;

R_5 es H, OH, SH, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , haloalquilo C_1-C_{12} , haloalquenilo C_2-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -alquilo C_1-C_8 , $-C_1-C_8S(O)_2-R_6$, alquilo C_1-C_8 que está mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados entre COOH, $-C(=O)O-CH_2$ -fenilo, fenilo no sustituido o sustituido, bifenilo no sustituido o sustituido, donde los sustituyentes están seleccionados entre ciano, halógeno, nitro, trifluórmethyl, trifluórmethyl y benciloxi; arilo, heterociclilo, aril-alquilo C_1-C_{12} , ariloxi-alquilo C_1-C_{12} , -alquilo $C_1-C_8-C(=O)-R_7$, alquilo $C_1-C_8-C(=O)-R_7$; o arilo, heterociclilo, aril-alquilo C_1-C_{12} , ariloxi-alquilo C_1-C_{12} , cada uno de los cuales está sustituido en el anillo aromático con desde uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre halógeno, nitro, ciano, alcoxi C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 y haloalcoxi C_1-C_8 ;

R_6 es H, alquilo C_1-C_{24} , alcoxi C_1-C_8 -alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-C_1-C_8S(O)_2-R_9$, arilo o fenil-alquilo C_1-C_8 ; donde los radicales fenilo y arilo pueden ser portadores de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre nitro, ciano, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 , y haloalcoxi C_1-C_8 ;

R_7 es H, OH, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_8 -alcoxi C_1-C_8 , alqueniloxi C_2-C_8 , fenilo, fenoxi, benciloxi, NH_2 , NH (alquilo C_1-C_{12}), N (alquilo C_1-C_{12})₂, $-NH$ -fenilo o $-N$ (alquilo C_1-C_{12})-fenilo;

R_8 es H, alquilo C_1-C_{12} , fenilo o bencilo; y

R_9 es H, alquilo C_1-C_{12} , arilo, aril-alquilo C_1-C_{12} , o arilo o aril-alquilo C_1-C_{12} donde el radical arilo puede ser portador de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre nitro, ciano, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ;

y, cuando es apropiado, los isómeros E/Z, mezclas de los isómeros E/Z y/o tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal;

se refiere a un procedimiento, para la preparación de, y el uso de, dichos compuestos e isómeros y tautómeros de los mismos; a los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I); a las composiciones plaguicidas en las cuales el ingrediente activo ha sido seleccionado a partir de los compuestos de la fórmula (I) y a los tautómeros de los mismos; y a un método para controlar plagas usando dichas composiciones.

Algunos compuestos macrolida se proponen en literatura para el control de plagas. Las propiedades biológicas de estos compuestos conocidos no son enteramente satisfactorias, sin embargo, por lo cual existe la necesidad de proveer otros compuestos que tengan propiedades pesticidas especialmente el control de insectos y los representantes del orden Acarina. Este problema se resuelve, de acuerdo con la invención, mediante la provisión de los presentes compuestos de fórmula (I), en los cuales la configuración (S) se aplica en la posición 4".

Los compuestos reivindicados de acuerdo con la invención son derivados de avermectina. Las avermectinas son conocidas por los expertos en la materia. Las mismas consisten en un grupo de compuestos pesticidamente activos estrechamente relacionados estructuralmente entre sí, los cuales se obtienen por fermentación de cepa del microorganismo *Streptomyces avermitilis*. Pueden

obtenerse derivados de avermectinas a través de síntesis químicas convencionales.

Las avermectinas obtenibles a partir de *Streptomyces avermitilis* se designan A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a y B2b. Los compuestos con la designación "A" tienen un radical metoxi en la posición 5; los compuestos designados "B" tienen un grupo OH. La serie de "a" comprende compuestos en los cuales el sustituyente R₁ (en posición 25) es un radical sec-butilo; la serie "b" tiene un radical isopropilo en la posición 25. El número 1 en el nombre de un compuesto indica que los átomos 22 y 23 están ligados por un doble enlace; el número 2 indica que están ligados mediante un enlace simple y el átomo de carbono 23 es portador de un grupo OH. Las designaciones precedentes se retienen en la descripción de la presente invención, para indicar el tipo estructural específico - en el caso de derivados avermectina no naturales de acuerdo con la invención - que corresponde a la avermectina natural. De acuerdo con la invención se reivindican derivados de los compuestos de las series B1, más especialmente mezclas de derivados de avermectina B1a y avermectina B1b donde se aplica la configuración (S) en la posición 4".

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden tener la forma de tautómeros. Por consiguiente, cualquier referencia de los compuestos de la fórmula (I) en lo que antecede y a continuación, debe ser considerada cuando es aplicable, como incluyendo también los correspondientes tautómeros, incluso si estos últimos no han sido específicamente mencionados en cada caso.

Los compuestos de la fórmula (I) y, cuando es apropiado, los tautómeros de los mismos son capaces de formar sales, por ejemplo sales de adición de ácido. Estas sales de adición de ácido se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un ácido halohídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes,

tales como ácidos alcancarboxílicos C_1 - C_4 no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, halo-sustituidos, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, ácidos hidroxicarboxílicos, o con ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos alcano C_1 - C_4 o aril-sulfónicos no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, halo-sustituidos. Además, los compuestos de la fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo ácido son capaces de formar sales con bases. Las sales apropiadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metal alcalino y de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio y magnesio, y sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo, etilo-, dietilo-, trietilo- o dimetil-propil-amina o una alquilamina mono-, di- o tri-hidroxi-inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Además, pueden formarse también sales internas correspondientes cuando es apropiado. Se da preferencia en primer lugar a la forma libre. Entre las sales de los compuestos de la fórmula (I) se da preferencia a las sales agroquímicamente ventajosas. Los compuestos libres de la fórmula (I) y las sales de los mismos se interpretarán tanto en lo que antecede como a continuación incluyendo, cuando es apropiado, tanto las sales correspondientes como los compuestos libres de la fórmula (I), respectivamente. Lo mismo es correspondientemente cierto para los tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos.

Los aniones preferidos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) son el anión de un ácido mineral, por ejemplo de un ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un ácido halohídrico;

el anión de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo un ácido alcano carboxílico C_1 - C_4 no sustituido o sustituido, por ejemplo, halo-sustituido, un ácido dicarboxílico saturado o insaturado o un ácido hidroxicarboxílico,

el anión de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo un ácido alcano C_1-C_4 o aril-sulfónico no sustituido o sustituido, por ejemplo halo-sustituido;

el anión de un compuesto H-C activo. Dichos compuestos H-C activos incluyen en especial compuestos orgánicos que son portadores de sustituyentes, fuertemente retiradores de electrones, por ejemplo, nitrilos, carbonilos o grupos nitro. Se da preferencia a los aniones de los compuestos de fórmula $Y_1-CH_2-Y_2$ donde Y_1 e Y_2 denotan un grupo retirador de electrones, con especial preferencia para los aniones de malodinitrilo, ácido cianoacético, ésteres de ácido cianoacético, amidas de ácido cianoacético, ácido acetoacético, ésteres de ácido acetoacético, acetilacetona, cianoacetona y ácido barbitúrico; o

el anión de un fenol ácido, por ejemplo ácido pícrico.

Se otorga preferencia muy especial a las sales de 1:1 de los compuestos de la fórmula (I) con los siguientes ácidos: ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxibenzocico, ácido salicílico, ácido tiosalicílico, ácido málico, ácido bencensulfónico, ácido barbitúrico, ácido 2-etilbutírico, ácido tiomálico, ácido 3,5-dihidroxi-benzoico, ácido trimésico, ácido D-(-)-quínico, ácido 2-bromo-benzoico, ácido 2-fenil-benzoico, ácido 3,3'-tiodipropiónico, ácido naftalen-1-carboxílico, ácido 5-sulfo-salicílico, ácido 2-metoxi-fenilacético, ácido bencen-1,2,4-tricarboxílico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido D-glucónico, ácido 4,5-dicloro-ftálico, ácido n-hexanoico (ácido caproico), ácido n-heptanoico (ácido oenántico), ácido n-octanoico (ácido caprílico), ácido esteárico, ácido palmítico, ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3',4,4'-metilen-bis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido embónico, ácido 4-metoxi-fenilacético (ácido homoanísico), ácido 2-anísico (ácido 2-metoxibenzoico), ácido adamantano-1-carboxílico, ácido piridina-3,4-dicarboxílico, ácido 3,4-dihidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico (ácido 1-naftol-2-carboxílico), ácido 2,2'-oxidiacético (ácido diglicólico), ácido O-etil-glicólico, (ácido 2-naftiltio)-acético (ácido S-(2-naftil)-tioglicólico), ácido 2-naftoxi-

acético, ácido perflúorooctanoico, ácido p-toluico, ácido ciclohexanopropiónico, ácido 2,6-dihidroxipiridina-4-carboxílico. (ácido citracínico), ácido 3-metoxipropiónico, ácido 3,4,5-trihidroxi-benzoico (ácido gálico), ácido piromúxico (ácido furan-2-carboxílico), ácido 2-metil-benzoico (ácido o-toluico), ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico (ácido p-metoxihidrocínámico), ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-propiónico, ácido O-acetil-salicílico (aspirina), ácido 3-flúor-benzoico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 5-cloro-2-hidroxi-benzoico (ácido 5-cloro-salicílico), ácido 2,5-dimetil-benzoico (ácido p-xilílico), ácido 3,4,5-trimetoxi-benzoico (ácido trimetilgálico), ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido 3-fenoxi-benzoico, ácido 4-fenil-butírico, ácido 3-trifluórmetilbenzoico, éster monometílico de ácido tereftálico, ácido o-hidroxi-fenil-acético, ácido isoftálico, ácido 2,4,6-trihidroxi-benzoico, ácido trifluormetansulfónico, ácido 2-metil-propiónico (ácido isobutírico), ácido 2,4-dimetoxi-benzoico, ácido 2-tienilacético (ácido tiofeno-2-acético), ácido 3,4-dimetoxi-benzoico (ácido verátrico), ácido 2,2-bis(hidroximetil)-propiónico, ácido 2-flúor-fenilacético, ácido 2-metil-butírico, ácido hidroxí-acético, ácido 4-cloro-fenilacético, ácido 2-mercaptobenzoico (ácido tiosalicílico), ácido (+/-)-2-hidroxifenil-acético (ácido DL-mandélico), ácido 2,4-dihidroxiprimidina-6-carboxílico, ácido toluen-4-sulfónico, (ácido p-toluen-sulfónico), ácido 2-cloro-fenilacético, ácido 2,4-dicloro-benzoico, ácido 2,6-dicloro-benzoico, ácido 2-mercapto-propiónico (ácido tioláctico), ácido 2-cloro-benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico (ácido etil-sulfúrico), ácido 4-fenoxi-butírico, ácido 4-ter-butil-benzoico, ácido 3,4-metilendioxi-benzoico, disulfuro de bis(2-carboxietilo), ácido piválico (ácido trimetilacético), N-óxido de ácido nicotínico, ácido acrílico, ácido 3-benzoilpropiónico (ácido 4-oxo-4-fenilbutírico), hidrato de ácido (1R)-(-)-alcanfor-10-sulfónico, ácido 2-cloro-4-flúorbenzoico, ácido 3,5-dimetoxi-benzoico, ácido 2-sulfobenzoico, ácido sulfoacético, ácido 2-cloro-6-flúor-benzoico, ácido 2,4-dihidroxi-benzoico, ácido metoxiacético,

ácido 2,4,6-trimetil-bencen-sulfónico, ácido tartárico, ácido xanteno-9-carboxílico, ácido 4-pentenoico (ácido alilacético), ácido 5-sulfosalicílico, ácido vinilacético, ácido 2-butenodioico (ácido acetilendicarboxílico), ácido 2-oxo-propiónico (ácido pirúvico), ácido ciclohexilacético, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido nicotínico, ácido 6-cloro-nicotínico, ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido pirazinacarboxílico, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido pentafluorpropiónico, ácido butírico, ácido heptafluorbutírico, ácido valérico, ácido cítrico, ácido glicérico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido fluoracético, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidrídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido acetoacético, ácido cianoacético, ácido tetra-hidrofurano-2-carboxílico, ácido propiónico, ácido metacrílico, ácido crotónico y ácido picrico.

Los términos generales usados en lo que antecede y a continuación tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se definan de otra manera, los compuestos y grupos que contienen carbono contienen cada uno, desde 1 hasta e incluyendo 6, preferiblemente 1 hasta e incluyendo 4, especialmente 1 o 2, átomos de carbono.

Halógeno, tanto como grupo per se en forma de elemento estructural de otros grupos de compuestos, por ejemplo haloalquilo, haloalcoxi y haloalquiltio, es fluor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo, más especialmente flúor o cloro.

Alquilo, tanto como grupo per se como en forma de elemento estructural de otros grupo de compuestos, por ejemplo haloalquilo, alcoxi y alquiltio, es, en cada caso, teniendo en cuenta la cantidad particular de átomos de carbono contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena recta, es decir, metilo, etilo.

propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo o octilo, o bien de cadena ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo.

Cicloalquilo, tanto como grupo per se como en forma de elemento estructural de otros grupos y compuestos, por ejemplo halocicloalquilo, cicloalcoxi y cicloalquiltio, es, en cada caso, teniendo en cuenta la cantidad particular de átomo de carbono contenido en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Alquenilo, tanto como grupo per se como en forma de elemento estructural de otros grupos y compuestos, es, en cada caso, teniendo en cuenta la cantidad particular de átomos de carbono y los dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo en cuestión, de cadena recta, por ejemplo, vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo, o 1,3-octadienilo, o bien ramificada, por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, ter-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isooctenilo. Se da preferencia a los grupos alquenilo que contienen desde 3 a 12, especialmente de 3 a 6, más especialmente 3 o 4, átomos de carbono.

Alquinilo, tanto como grupo per se como en forma de elemento estructural de otros grupos y compuestos, es, en cada caso, teniendo en cuenta la cantidad particular de átomos de carbono de dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena recta, por ejemplo etinilo, propargilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o ramificada, por ejemplo 3-metil-but-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo o 2-metilhept-3-inilo. Se da preferencia a los grupos alquinilo que contienen de 3 a 12, especialmente de 3 a 6, y más especialmente 3 o 4, átomos de carbono.

Alquileo o alquilenilo son elementos puente de cadena recta o ramificada, especialmente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, CH_2- o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Los compuestos y grupos que contiene carbono, halo-sustituídos, por ejemplo alquilo, alquínilo, cicloalquilo, alcoxi y alquiltio, halo-sustituídos, pueden ser parcialmente halogenados o perhalogenados, siendo los sustituyente halógeno en el caso de halogenación múltiple idénticos o diferentes. Ejemplos de haloalquilo, tanto como grupo per se como en forma de elemento estructural de otros grupos de compuestos, por ejemplo haloalcoxi y haloalquiltio, están metilo mono- a tri- sustituídos con flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo CHF_2 o CF_3 ; etilo mono- a penta- sustituídos con flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo cada uno mono- a hepta- sustituídos con flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo, o uno de los isómeros del mismo, mono- a nona-sustituídos con flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo, o uno de los isómeros del mismo, mono- a undeca-sustituído con flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo, o uno de los isómeros del mismo, mono- a trideca-sustituído con flúor, cloro y/o bromo, por ejemplo $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Arilo es especialmente fenilo, naftilo, antrilo o perilenilo, preferiblemente fenilo.

Heterociclilo es especialmente piridilo, pirimidilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furilo, tetra-hidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, benzotienilo, quinolilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benz-imidazolilo, benzopirrolilo,

benzotiazolilo, indolilo, tetrahidro-tiopirano, benzopirano, N-oxido-piridinio, fluorenilo, tiomorfolin-ilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dihidropirano, dihidroindolilo, piperazinilo, cumarinilo o indazolilo que están preferiblemente adheridos por medio de un átomo de carbono; se da preferencia al tienilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, furilo, oxirano, tetrahidropirano o indolilo; especialmente piridilo o tiazolilo.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia a

(2) Compuesto de acuerdo con el grupo (1) de la fórmula (I) donde R_1 es isopropilo o sec-butilo, preferiblemente donde está presente una mezcla de los derivados isopropilo y sec-butilo;

(3) Compuesto de acuerdo con el grupo (2) de la fórmula (I) donde R_2 es H;

(4) Compuesto de acuerdo con el grupo (2) de la fórmula (I) donde R_2 es alquilo C_1-C_8 , especialmente metilo;

(5) Compuesto de acuerdo con el grupo (2) de la fórmula (I) donde R_2 es etilo;

(6) Compuesto de acuerdo con el grupo (2) de la fórmula (I) donde R_2 es n-propilo;

(7) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) donde R_3 es C_1-C_{12} no sustituido o sustituido, especialmente no sustituido;

(8) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) a (7) de fórmula (I) donde R_3 es metilo;

(9) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) a (7) de fórmula (I) donde R_3 es etilo;

(10) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) a (7) de fórmula (I) donde R_3 es n-propilo;

(11) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (2) a (7) de fórmula (I) donde R_3 es isopropilo;

(12) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) a (7) de fórmula (I) donde R_3 es n-butilo, sec-butilo, isobutilo o ter-butilo;

(13) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) donde R_3 es C_1 - C_{12} no sustituido o sustituido, especialmente no sustituido;

(14) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) y (2) de fórmula (I) donde R_2 y R_3 conjuntamente son $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,

(15) Compuesto de acuerdo con uno de los grupos (1) y (2) de fórmula (I) donde R_2 y R_3 conjuntamente son $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$;

(16) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) donde R_3 es alquilo C_1 - C_4 sustituido y los sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, cicloalquilo C_3 - C_8 , cicloalquenilo C_3 - C_8 que está no sustituido o que está sustituido con uno a tres grupos metilo, alcoxi C_1 - C_{12} , alquinilo C_2 - C_8 , $-C(=O)R_5$, $-NHC(=O)R_6$, $-P(=O)(Oalquilo\ C_1-C_6)_2$, no sustituido o, dependiendo de las posibilidades para la sustitución en el anillo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo, fluorenilo, perilenilo y heterociclilo mono- a penta- sustituidos;

especialmente en los cuales los sustituyentes de R_3 están seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C_3 - C_8 , alquinilo C_2 - C_8 , $-C(=O)R_5$, $-NHC(=O)R_6$, $-P(=O)(Oalquilo\ C_1-C_6)_2$; fenilo, naftilo, antrilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, quinolilo, pirazolilo, están no sustituidos o que, dependiendo de las posibilidades para la sustitución en el anillo, están mono- a tri-sustituidos;

(17) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) donde R_3 es bencilo portador, en el anillo aromático de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1 - C_2 ,

dimetilamino-alcoxiC₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₂, alcoxiC₁-C₂, haloalcoxiC₁-C₂, fenoxi, fenil-alquiloC₁-C₆, fenilo-alqueniloC₁-C₄, fenoxi no sustituido o cloro-, metoxi- sustituido, benciloxi, metilendioxo no sustituido o cloro- metoxi- o trifluormetil-sustituido, -C(=O)ZR₅, -O-C(=O)R₆ y NHC(=O)R₆;

R₅ es H, OH, NH₂, NH(alquiloC₁-C₂), N(alquiloC₁-C₂)₂, -O-alquilo C₁-C₂-C(=O)-R⁷, NHalquiloC₁-C₂-(=O)-R₇, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₂, alcoxiC₁-C₂-alcoxiC₁-C₂, alqueniloxi C₂-C₄, alquiniloxi C₂-C₄; fenilo, fenoxi, benciloxi, NH-fenilo, NH-alquiloC₁-C₆-C(=O)-R₇; o fenilo, fenoxi, benciloxi o NH-fenilo que está sustituido con halógeno, nitro, metoxi, trifluormetilo o trifluormetoxi;

R₆ es H, alquilo C₁-C₃, fenilo o bencilo;

R₇ es H, OH, NH₂, NH(alquiloC₁-C₁₂), N(alquiloC₁-C₁₂)₂, alquiloC₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxiC₁-C₆-alcoxiC₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₆, fenilo, fenoxi, benciloxi, o NH-fenilo; y

Z es un enlace, O o NH;

(18) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) donde es R₃ es alquilo C₁-C₄-C(=O)R₅, especialmente -CH₂-C(=O)R₅; y

R₅ es H, OH, NH₂, NH(alquiloC₁-C₂), N(alquiloC₁-C₂)₂, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₁₂, alqueniloxi C₂-C₄, fenilo, fenoxi, benciloxi, NH-fenilo, NH-alquiloC₁-C₂-C(=O)-O-alquilo C₁-C₂-fenilo, -P(=O)(alquiloC₁-C₆)₂; o fenilo, fenoxi, benciloxi o NH-fenilo que están sustituidos con cloro, flúor, metoxi, trifluormetilo o con trifluormetoxi;

más especialmente aquellos en los cuales R₅ es alcoxiC₁-C₁₂;

(19) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R₃ es alquilo C₂-C₆-NHC(=O)R₆ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, fenilo o bencilo;

(20) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R₃ es alquilo -CH₂-heterociclilo y el heterociclico es piridilo, furilo,

tetrahidrofuranilo, piranilo, tetrahidro-piranilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotienilo, quinolilo, quinoxalinilo, benzofuanilo, bencimidazolilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, indolilo, cumarinilo o indazolilo, estando dichos radicales mencionados no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro de halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi y nitro; preferiblemente piridilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, bencimidazolilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo o indolilo que están no sustituidos o que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi y nitro; especialmente piridilo o tiazolilo que están no sustituido o que están sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro de halógeno, trifluormetilo, trifluormetoxi y nitro, más especialmente monosustituidos con cloro;

(21) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R_3 es alquenilo C_2-C_{10} , especialmente alquenilo C_2-C_4 , que están no sustituido o que está mono- o di- sustituido, especialmente mono- sustituido, alquinilo C_2-C_4 , $-C(=O)$ -alcoxi C_1-C_4 , $-C(=O)$ -O-alquilo C_1-C_4 - benzoilo, fenilo o con halógeno; especialmente aquellos en los cuales R_3 es $-CH_2-CH=CH_2$;

(22) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R_3 es alquilo C_4-C_{10} no sustituido de cadena ramificada;

(23) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R_3 es alquilo C_3-C_{10} sustituido de cadena ramificada;

(24) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R_3 es bencilo no sustituido;

(25) Compuestos de acuerdo con uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I) donde es R_3 está no sustituido o sustituido, especialmente alquilo C_2-C_{12} no sustituido;

(26) en el contexto de la invención se da especial preferencia a los compuestos de fórmula (I) enumerados en las Tablas y, cuando es apropiado a los isómeros E/Z y mezclas de los isómeros E/Z de los mismos, muy especialmente a los compuestos

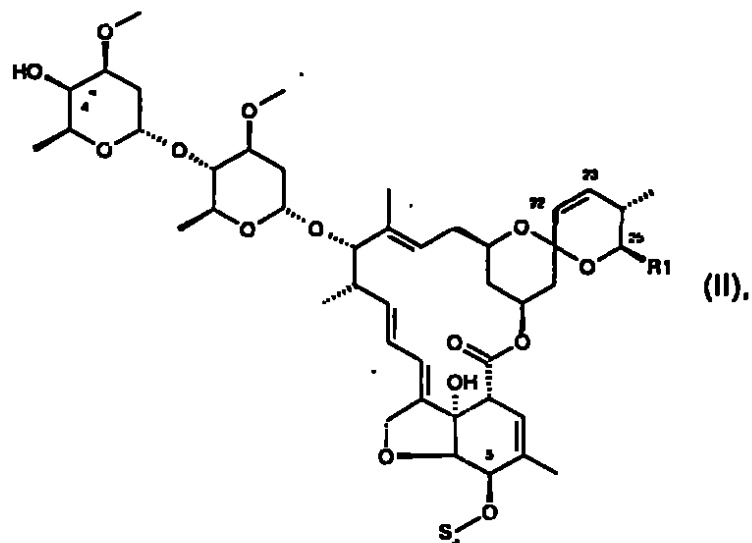
4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-dimetilamino-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-etilamino-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-N-prop-1-ilamino-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-etil-N-metil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-etil-N-prop-1-il-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-isopropil-N-metilamino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-isopropil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-1-propen-3-il-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-etoxicarbonilmetil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-bencil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-4-difluormetoxifenilmetil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-2,5-diclorofenilmetil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-2,5-difluorfenilmetil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-2,3,4-trifluorfenilmetil-amino)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(pirrolidin-1-il)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(azetidin-1-il)-avermectina B1;
 4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N[3-{2-oxo-2-fenil-etoxicarbonil}-alil]amino)-
 avermectina B1;

4"-deoxi-4"-(S)-(N-metil-N-1-propargil-amino)-avermectina B1; y

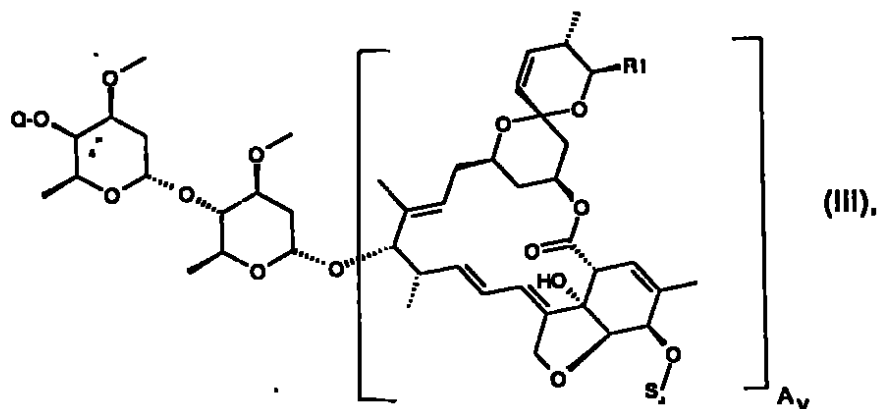
4"-deoxi-4"-(S)-(piperidin-1-il)-avermectina B1;

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se definieron bajo (1) en lo que antecede y, cuando es apropiado, a los tautómeros de los mismos, donde en dicho procedimiento

(A) un compuesto de fórmula

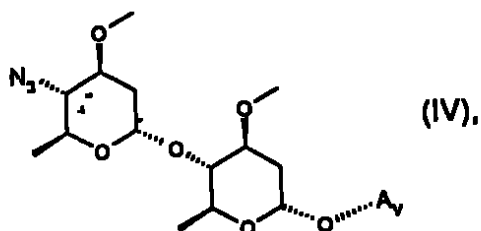


en el cual R₁ es tal como se ha definido precedentemente bajo (1) para la fórmula (I) y S_a es un grupo protector, y que es conocido o que puede prepararse por métodos conocidos *per se*, se hace reaccionar con un derivado de ácido sulfónico para formar un compuesto de fórmula



en que Q es un radical ácido sulfónico y S_a y R₁ son tal como se han definido para la fórmula (II):

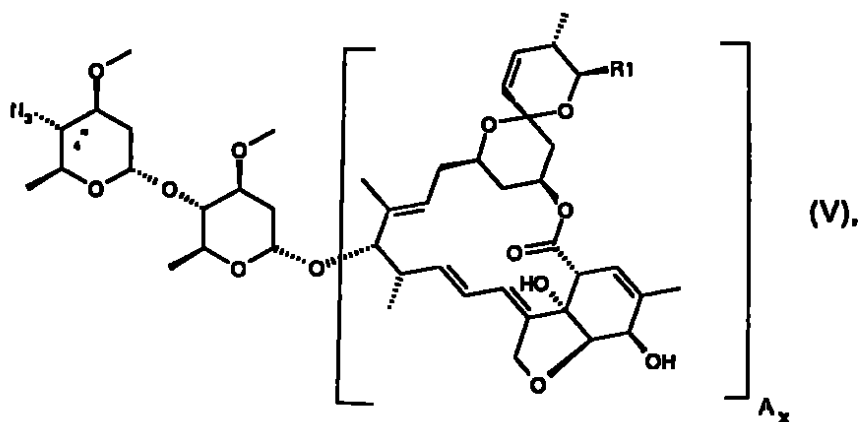
(B) el compuesto resultante de fórmula (III) se hace reaccionar con una sal de azida para formar un compuesto de fórmula



en la cual el radical A_v corresponde al macrociclo de la estructura de avermectina básico tal como se indica entre paréntesis en la fórmula (III), con inversión en la posición 4''; o, cuando es apropiado,

(C) para la preparación de un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con una azida en presencia de trifenilfosfina o de trialquilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico;

(D) el grupo protector S_a del compuesto de fórmula (IV) es dissociado por reacción con un ácido para formar el compuesto de fórmula



en la cual R_1 es tal como se definió anteriormente;

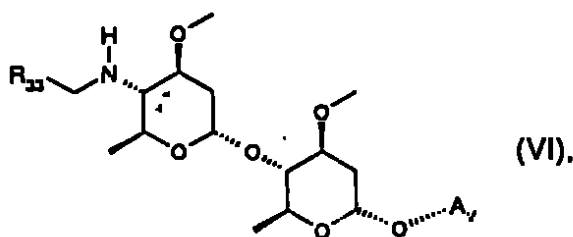
(E) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R_2 es H y R_3 es $-\text{CH}_2-\text{R}_{33}$, representando R_{33} alquilo C_1-C_{11} no sustituido o mono- a penta-

sustituido, alquenilo C_2-C_{11} no sustituido o mono- a penta- sustituido; o alquenilo C_2-C_{11} no sustituido o mono- a penta- sustituido; se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) primero

(E1) con una fosfina o fosfito; luego

(E2) con un aldehído de fórmula $R_{33}-CHO$; y luego

(E3) con hidruro, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de ácido, para formar un compuesto de fórmula



en la cual A_v corresponde a la estructura macrocíclica definida para la fórmula (IV) y R_{33} es tal como se define precedentemente; y

(F) el grupo protector está disociado del compuesto resultante de la fórmula (VI) de manera análoga a la etapa de procesamiento (D); o

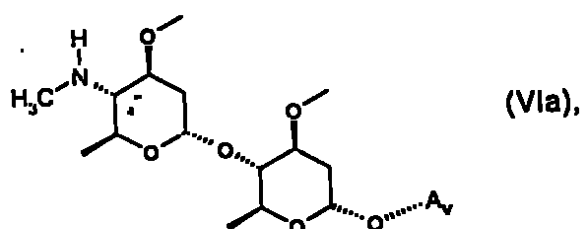
(G) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 y R_3 son tal como se han definido bajo la etapa de procesamiento (E), un compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar de manera análoga a las etapas de procesamiento (E1) a (E3);

(H) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R_2 es H y R_3 es $-CH_3$, se hace reaccionar primero un compuesto de fórmula (IV)

(H1) con una fosfina; luego

(H2) con folmaldehído acuoso en presencia de un agente retirador de agua tal como un tamiz molecular, o con formaldehído generado a partir de paraformaldehído; y luego

(H3) con un hidruro en presencia de una cantidad catalítica de ácido; y el compuesto resultante de fórmula



en la cual A_v corresponde a la estructura macrocíclica definida para la fórmula (IV), se hace reaccionar de manera análoga a la etapa de procesamiento (D); o

(I) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 es H y R_3 es $-\text{CH}_3$, un compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar de manera análoga a las etapas de procesamiento (H1) a (H3); o

(K) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 es CH_3 y R_3 es tal como se definió anteriormente para la fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) en el cual R_3 es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I) se hace reaccionar, de acuerdo con las etapas de procesamiento (H2) y (H3) precedentes, primero en presencia de una cantidad catalítica de ácido con formaldehído o paraformaldehído, y luego con un hidruro; o,

(L) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ no sustituido o mono- a penta- sustituido, o alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ no sustituido o mono- a penta- sustituido, y R_3 es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 es H y R_3 es H o es tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Hal-R_3 , donde R_3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ no sustituido o mono- a penta- sustituido, o alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ no sustituido o mono- a penta- sustituido y Hal es halógeno, preferiblemente yodo; o,

(M) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 y R_3 son CH_3 , un compuesto (I), en el cual R_2 y R_3 son hidrógeno, se hace reaccionar

(M1) con formaldehído o para formaldehído; y luego

(M2) con un hidruro en presencia de una cantidad catalítica de ácido; o

(N) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 y R_3 conjuntamente son un puente alquileo de tres a siete miembros o un puente alquenileno de cuatro a siete miembros en cada uno de los cuales un grupo CH_2 puede haber sido reemplazado con O, S o NR_4 , se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I), en el cual R_2 y R_3 son H, con un compuesto de fórmula

Hal-alquileo C_3-C_7 -Hal o un compuesto Hal-alquenileno C_4-C_7 -Hal,

en el cual en los grupos alquileo y alquenileno, un grupo CH_2 puede haber sido reemplazado con O, S o NR_4 y Hal es un halógeno.

La invención se refiere también a

(O) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el cual R_2 y R_3 son H, donde en dicho procedimiento se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV), de manera análoga a la etapa de procesamiento (H1), con una fosfina y luego con una base; y el compuesto resultante, portador del grupo protector en posición 5 se hace reaccionar de manera análoga a la etapa de procesamiento (D); o

un compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar, de manera análoga a la etapa de procesamiento (H1), con una fosfina y luego con una base.

Las observaciones efectuadas más arriba con relación a los tautómeros de los compuestos de la fórmula (I), pueden aplicarse de manera análoga a los materiales de partida mencionados en lo que antecede y a continuación con respecto a los tautómeros de los mismos.

Las reacciones describen en lo que antecede y a continuación se llevan a cabo de manera conocida *per se*, por ejemplo en ausencia o, habitualmente, en

presencia de un solvente o diluyente apropiado o una mezcla de los mismos, llevándose a cabo las reacciones si es necesario, con enfriamiento a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo en un rango de temperatura de desde aproximadamente -80°C hasta el punto de ebullición del medio de reacción, preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente $+150^{\circ}\text{C}$, y si es necesario, en un recipiente cerrado, bajo presión, en una atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras. Pueden hallarse condiciones de reacción especialmente ventajosa en los Ejemplos.

El tiempo de reacción no es crítico; se da preferencia a un tiempo de reacción de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 72 horas, especialmente de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 24 horas.

El producto se aísla por métodos habituales, por ejemplo mediante filtración, cristalización, destilación o cromatografía, o mediante cualquier combinación apropiada de dichos métodos.

Los materiales de partida mencionados en lo que antecede a continuación que se usan para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y, cuando es apropiado, los tautómeros de los mismos, son conocidos o pueden prepararse por métodos conocidos *per se*, por ejemplo de acuerdo con la información que se da a continuación.

Variante de Procedimiento (A):

Ejemplos de solventes y diluyentes apropiados incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclico y hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, Tetralin, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano y tetracloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico,

éter terc-butil metílico, éter monometílico de etilen glicol, éter monoetílico de etilen glicol, éter dimetílico de etilen glicol, éter dimetoxidietílico, tetrahidrofurano y dioxano; o mezclas de los solventes mencionados. Se da preferencia al diclorometano.

Los grupos salientes Q apropiados en los compuestos de la fórmula (III) son especialmente radicales de ácido sulfónico; se da preferencia, por ejemplo, a los aniones del ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluormetansulfónico, ácido pentafluoretansulfónico y ácido nonafluorbutansulfónico.

Los grupos Sa protectores apropiados en los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (VI) son especialmente grupos trialquilsililo o alcoxicarbonilo; se da preferencia, por ejemplo, a trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-terc-butilsililo, dimetil-isopropilsililo, dimetil-1,1,2-trimetilpropilsililo, dietil-isopropilsililo, dimetil-terc-hexilsililo; pero también a los grupos fenil-terc-alquilsililo tales como difenil-terc-butilsililo.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un rango de temperatura de desde aproximadamente -70°C a $+10^{\circ}\text{C}$, preferiblemente desde -35°C a 0°C .

Condiciones especialmente preferidas para la reacción son las que se describen en el Ejemplo A.1.

Variante de Procedimiento (B):

Ejemplos de solventes y diluyentes incluyen: nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxido de dimetilo; y también alcoholes tales como por ejemplo etanol o metanol; son especialmente apropiadas amidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida.

Las sales de azida especialmente apropiadas son NaN_3 y $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot \text{piridina}$; especialmente NaN_3 .

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un rango de temperatura de desde -10°C hasta $+10^\circ\text{C}$.

Condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A.1.

Variante de Procedimiento (C):

Ejemplos de solventes y diluyentes apropiados son los que se han mencionado en la variante del procedimiento (A). Asimismo son apropiadas las amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica.

Los derivados de azodicarboxílico apropiados son especialmente ésteres de ácido azodicarboxílico, por ejemplo pueden ser dibencilo, dietilo, dibutilo, diisopropilo o éster de di-terc-butilo, o el éster di-(2,2,2-tricloroetilo); o amidas de ácido azodicarboxílico, tales como, por ejemplo, tetrametilamida de ácido N,N,N,N-azodicarboxílico o dimorfilida de ácido azodicarboxílico.

Fuentes apropiadas de azida son especialmente $(\text{PhO})_2\text{PN}_3$, $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot \text{piridina}$ o HN_3 .

Fosfinas apropiadas son especialmente trialquil- y triaril-fosfinas, tales como, por ejemplo, trimetil-, trietil- y tri-n-butil-fosfina y también trifenilfosfina.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un rango de temperatura de desde -20°C hasta 150°C .

Variante de Procedimiento (D):

Ejemplos de solventes y diluyentes apropiados son los mismos que se han mencionado en la variante del procedimiento (A). Asimismo son apropiados los nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxido de dimetilo; y alcoholes, tales como, por ejemplo, etanol o metanol; y también agua.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un rango de temperatura de desde -10°C hasta 25°C .

Acidos apropiados para la disociación del grupo protector son, por ejemplo, HF en piridina, $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ o ácido metansulfónico.

Condiciones especialmente preferidas para esta variante de procedimiento son las que se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A.2.

Variante de Procedimiento (E):

Ejemplos de diluyentes y solventes apropiados son los mismos que los mencionados en la variante del procedimiento (A). Asimismo son apropiados los nitrilos, tales como acetonitrilo; y también los ésteres de ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo acetato de etilo.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un rango de temperatura de desde 0°C a $+100^{\circ}\text{C}$.

Entre las fosfinas apropiadas se incluyen, entre otras, las mismas que se han mencionado en la variante de procedimientos (C). Los fosfitos apropiados son, por ejemplo, trimetil fosfito, trietil fosfito, tri-n-butil-fosfito y tri-terc-butil fosfito.

Hidruros apropiados son, especialmente hidruros complejos, especialmente borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio.

Acidos apropiados son, especialmente, ácidos carboxílicos débiles, tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido piválico, especialmente ácido piválico. Los ácidos se usan preferiblemente en cantidades catalíticas

especialmente en cantidades de menos de 10 mol %, y más especialmente menos de 5 mol %, muy especialmente menos de 2 mol %.

Condiciones especialmente preferidas para esta variante de procedimientos son las que se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A.3.

Variante de Procedimiento (F):

Se aplican las mismas condiciones de procesamiento descritas en la variante (D). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido metansulfónico en metanol a 0°C.

Variante de Procedimiento (G):

Se aplican las mismas condiciones de procesamiento descritas en la variante (E).

Variante de Procedimiento (H):

Se aplican las mismas condiciones de procesamiento descritas en la variante (E). Como fosfina se usa, por ejemplo, trimetilfosfina o tributilfosfina, preferiblemente trimetilfosfina.

En la variante (H₂), la generación de formaldehído a partir de paraformaldehído se lleva a cabo calentando una suspensión de paraformaldehído en un solvente tal como un éter en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido para-toluensulfónico. El formaldehído se separa por destilación de la solución.

Variante de Procedimiento (I):

Se aplican las mismas condiciones de procesamiento descritas en la variante (H).

Variante de Procedimiento (K):

Los solventes preferidos son alcoholes, tales como metanol o etanol.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un rango de temperatura de desde 0°C a +20°C; preferiblemente desde 0°C a 10°C.

Por otra parte se aplican las mismas condiciones mencionadas en la variante de procesamiento (H). Se da preferencia especial al procedimiento con borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio y con ácido píválico como catalizador.

Variante de Procedimiento (L):

Se usan los mismos solventes mencionados en la variante de procesamiento (A). Asimismo son apropiadas las amidas, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; nitrilos, tales como acetonitrilo; y ésteres, tales como acetato de etilo.

Las bases apropiadas son especialmente carbonatos, tales como carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio y carbonato de potasio, trialkilaminas, tales como trietilamina, y bases heterocíclicas, tales como, por ejemplo, piridina.

Variante de Procedimiento (M):

Los solventes apropiados son especialmente alcoholes, tales como metanol o etanol.

Preferiblemente se usa formaldehído en forma de una solución acuosa o bien en forma de paraformaldehído. Se da preferencia a un modo de operación en el cual se usa un exceso de formaldehído o paraformaldehído.

Se da preferencia especial al procedimiento con borohidruro de sodio o con cianoborohidruro de sodio y con ácido píválico o ácido acético como catalizador.

Variante de Procedimiento (N):

Ejemplos de solventes y diluyentes apropiados son los mismos que se han mencionado en la variante de procedimiento (A). Asimismo son apropiados ésteres de ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, acetato de etilo.

Las bases apropiadas son especialmente carbonatos, tales como carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio o carbonato de potasio.

Variante de Procedimiento (O):

Ejemplos de solventes y diluyentes apropiados son los mismos que se han mencionado en la variante de procesamiento (A). Asimismo son apropiados los nitrilos, tales como acetonitrilo; y también los ésteres de ácidos carboxílicos, tales como, por ejemplo, acetato de etilo.

Las fosfinas apropiadas son especialmente trialquil- y triaril-fosfinas, tales como, por ejemplo, trimetil- y tri-n-butil fosfina y también trifenilfosfina.

Como bases se usan especialmente soluciones de hidróxido de sodio o de hidróxido de amonio, especialmente en forma altamente diluida, más especialmente en una concentración de, por ejemplo, 0,01N.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener la forma de uno de los posibles isómeros o pueden tener la forma de una mezcla de los mismos, pueden estar en forma de isómeros puros, o en forma de mezclas de isómeros, es decir, en forma de una mezcla racémica; la invención se refiere tanto a los isómeros puros como a las mezclas racémicas y debe comprenderse de acuerdo a lo indicado anteriormente y a continuación incluso cuando no se mencionan específicamente en cada caso los detalles estereoquímicos.

Los racematos pueden resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo por recristalización a partir de un solvente ópticamente activo, por cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) sobre acetil celulosa, con ayuda de microorganismos apropiados, por disociación con enzimas específicas inmovilizadas, o a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona quirales, en cuyo caso únicamente está en forma de complejo un enantiómero.

De acuerdo con la invención, pueden obtenerse isómeros ópticos puros no solamente por separación de las correspondientes mezclas de isómeros, sino también por métodos generalmente conocidos de síntesis enantio-selectivas, por ejemplo llevando a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención con materiales de partida que tienen la estereoquímica apropiada.

Es ventajoso aislar o sintetizar cualquier isómero biológicamente más activo con tal que los componentes individuales tengan diferente actividad biológica.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse en forma de sus hidratos y/o pueden incluir otros solventes, por ejemplo solventes que pueden haber sido opcionalmente usados para la cristalización de los compuestos en forma sólida.

La invención se refiere a todas aquellas realizaciones del procedimiento de acuerdo con las cuales un compuesto obtenible como material de partida o como intermediario en cualquier etapa del procedimiento se usa como material de partida y la totalidad o parte de las etapas remanentes se llevan a cabo, o donde se usa el material de partida en forma de un derivado y/o una sal y/o sus racematos o antípodos, o, especialmente, se forma bajo las condiciones de reacción.

En el procedimiento de la presente invención se prefiere usar aquellos materiales de partida e intermediarios que dan como resultado los compuestos de la fórmula (I) que son especialmente preferidos.

La invención se refiere especialmente a los procedimientos de preparación descriptos en los ejemplos.

La invención se refiere también a los compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (VI), y, cuando es apropiado, los isómeros E/Z, mezclas de isómeros y/o tautómeros E/Z, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

En el área de control de plagas, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son ingredientes activos que exhiben valiosa actividad preventiva y/o curativa con un espectro biocida muy ventajoso y con un muy amplio espectro, incluso a bajo regímenes de concentración, siendo bien tolerados por los organismos de sangre caliente, por los peces y las plantas. Los compuestos son, sorprendentemente, igualmente apropiados para controlar plagas de plantas y también ecto- y endo-parásitos de seres humanos y especialmente de aves de corral productivos, animales domésticos y mascotas. Son eficaces contra toda las etapas de desarrollo o etapas individuales de plagas de animales normalmente sensibles, pero también plagas de animales resistentes tales como insectos y representantes el orden de Acarina, nematodos, cestodos y trematodos, dejando intactos al mismo tiempo organismos útiles. La actividad insectica o acaricida de los ingredientes activos de acuerdo con la invención puede manifestarse por si misma en forma directa, es decir en la mortalidad de las plagas, lo cual ocurre inmediatamente o únicamente después de cierto tiempo, por ejemplo durante la muda, o indirectamente, por ejemplo en la puesta de huevos y/o régimen de empollamiento reducidos, correspondiendo una buena actividad a una mortalidad de por lo menos 50 a 60%.

La acción de los compuestos de acuerdo con la invención y de las composiciones que los comprenden contra las plagas de animales puede ampliarse significativamente y puede adaptarse a las circunstancias prevalencientes mediante la adición de otros insecticidas, acaricidas o nematocidas. Ejemplos de aditivos apropiados incluyen los representantes de las clases siguientes de ingredientes activos: compuestos organofosforados, nitrofenoles y derivados, formamidinas, ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, neonicotinoides y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

Pares de mezclas especialmente útiles son, por ejemplo: azametifos; clorfenvinfos; cipermetrina, cipermetrina de cis alto; ciromazina; diafentiuon; diazinon; diclorvos; dicrotofos; diciclanil; fenoxicarb; fluazuron; furatiocarb; isazofos; jodfenfos; cinopreno; lufenuron; metacrifos; metidation; monocrotofos; fosfamidon; profenofos; diofenolan; un compuesto obtenible a partir de la cepa GC91 de *Bacillus thuringiensis*, o a partir de la cepa NCTC11821; pimetrozina; bromopropilato; metopreno; disulfoton; quinalfos; taufluvalinato; tiociclam; tiometon; aldicarb; azinfos-metilo; benfuracarb; bifentrin; buprofezin; carbofuran; dibutilaminotio; cartap; clorfluazuron; clorpirifos; ciflutrin; lambda-cihalotrin; alfa-cipermetrin; zeta-cipermetril; deltametrin; diflubenzuron; endosulfan; etiofencarb; fenitroton; fenobucarb; fenvalerato; formotion; metiocarb; heptenofos; imidacloprid; isoprocarb; metamidofos; metomil; mevinfos; paration; paration-metil; fosalona; pirimicarb; propoxur; teflubenzuron; terbufos; triazamato; fenobucarb; tebufenozida; fipronil; beta-ciflutrin; silafluofen; fenpiroximato; piridaben; fenazaquin; piriproxifen; pirimidifen; nitenpiram; acetamiprid; avermectina B1 (abamectina), benzoato de emamectina; spinosad; un extracto de planta que es activo contra los insectos; una preparación que comprende nematodos que se activa contra insectos; una preparación obtenible a partir de *Bacillus subtilis*; una preparación que comprende hongos que es activa contra los insectos; una

preparación que comprende virus que es activa contra los insectos; clorfenapir; acefato; acrinatrin; alanicarb; alfametrin; amitraz; Az 60541; azinfos A; azinfos M; azociclotin; bendiocarb; bensultap; beta-ciflutrina; BPMC; brofenprox; bromofos A; bufencarb; butocarboxim; butilpiridaben; cadusafos; carbarilo; carbofenotion; cloetocarb; cloretoxifos; clormefos; cis-resmetrina; clocitrina; clofentezina; cianofos; cicloprotrina; cihexatina; demeton M; demeton S; demeton-S-metil; diclofention; diclifos; dietion; dimetoato; dimetilvinfos; dioxation; edifenfos; esfenvalerato; etion; etofenprox; etoprofos; etrimfos; fenamifos; óxido de fenbutatin; fenotiocrab; fenpropatrina; fenpirad; fention; fluazinam; flucicloxuron; flucitrinato; flufenoxuron; flufenprox; fonofos; fostiazato; fubfenprox; HCH; hexaflumuron; hexitiazox; IKI-220; iprobenfos; isofenfos; isoxation; ivermectina; malation; mecarbam, mesulfenfos; metaldehído; .metolcarb; milbemectina; moxidectina; naled; Nc 184; ometoato; oxamil; oxidemeton M; oxideprofos; permetrina; fentoato; forato; fosmet; foxim; pirimifos M; pirimifos E; promecarb; propafos; protiofos; protoato; piraclofos; piridafention; piresmetrina; piretro, tebufenozida; salition; sebufos; sulfotep; sulprofos; tebufenpirad; tebupirimfos; teflutrin; temefos; terbam; tetraclorvinfos; tiaclopid; tiafenox; tiodicarb; tiofanox; tionazin; turingiensin; tralometrina; triarteno; triazofos; triazuron; triclorfon; triflumuron; trimetacarb; vamidotion; xililcarb; YI 5301/5302; zetametrina; DPX-MP062 - indoxacarb; metoxifenoazida; bifenazato; XMC (3,5-xilil metilcarbarnato); o el hongo patógeno *Metarhizium Anisopliae*; muy especialmente fipronil, tiametoxam, o lambda-cihalotrina.

Ejemplos de las plagas de animales antes mencionados que pueden controlarse con los compuestos que aquí se reivindican son:

del orden de los Lepidopteros, por ejemplo,

Accleris spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis* spp., *Alabama argillaceae*, *Amylois* spp., *Anticarsia gemmatilis*, *Archips* spp., *Argyrotaenia* spp., *Autographa*

spp., *Busseola fusca*, *Cadra cautella*, *Carposina nipponensis*, *Chilo* spp., *Choristoneura* spp., *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia* spp., *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Crocidolomia binotalis*, *Cryptophlebia leucotreta*, *Cydia* spp., *Diatraea* spp., *Diparopsis castanea*, *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Eucosma* spp., *Eupoecilia ambiguella*, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Grapholita* spp., *Hedya nubiferana*, *Heliothis* spp., *Hellula undalis*, *Hyphantria cunea*, *Keiferia lycopersicella*, *Leucoptera scitella*, *Lithocollethis* spp., *Lobesia botrana*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacosoma* spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, *Operophtera* spp., *Ostrinia nubilalis*, *Pammene* spp., *Pandemis* spp., *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phthorimaea operculella*, *Pieris rapae*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prays* spp., *Scirpophaga* spp., *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp., *Thaumetopoea* spp., *Tortrix* spp., *Trichoplusia ni* y *Yponomeuta* spp.;

del orden de los Coleópteros, por ejemplo,

Agriotes spp., *Anthonomus* spp., *Atomaria linearis*, *Chaetocnema tibialis*, *Cosmopolites* spp., *Curculio* spp., *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Eremnus* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus* spp., *Melolontha* spp., *Orycaephilus* spp., *Otiorhynchus* spp., *Phlyctinus* spp., *Popillia* spp., *Psylliodes* spp., *Rhizopertha* spp., *Scarabeidae*, *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Tenebrio* spp., *Tribolium* spp. y *Trogoderma* spp.;

del orden de los Orthopteros, por ejemplo,

Blatta spp., *Blattella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Periplaneta* spp. y *Schistocerca* spp.;

del orden de los Isópteros, por ejemplo, *Reticulitermes* spp.;

del orde de los Psocópteros, por ejemplo, *Liposcelis* spp.;

del orden de los Anopluros, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Pemphigus* spp. y *Phylloxera* spp.;

del orden de los Malófagos, por ejemplo, *Damalinea* spp. y *Trichodectes* spp.;

del orden de los Tisanópteros, por ejemplo, *Frankliniella* spp., *Hercinothrips* spp., *Taeniothrips* spp., *Thrips palmi*, *Thrips tabaci* y *Scirtothrips aurantii*;

del orden de los Heterópteros, por ejemplo, *Cimex* spp., *Distantiella theobroma*, *Dysdercus* spp., *Euchistus* spp., *Eurygaster* spp., *Leptocorisa* spp., *Nezara* spp., *Piesma* spp., *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophara* spp. y *Triatoma* spp.;

del orden de los Homópteros, por ejemplo, *Aleurothrixus floccosus*, *Aleyrodes brassicae*, *Aonidiella* spp., *Aphididae*, *Aphis* spp., *Aspidiotus* spp., *Bemisia tabaci*, *Ceroplaster* spp., *Chrysomphalus aonidium*, *Chrysomphalus dictyospermi*, *Coccus hesperidum*, *Empoasca* spp., *Eriosoma larigerum*, *Erythroneura* spp., *Gascardia* spp., *Laodelphax* spp., *Lecanium corni*, *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphus* spp., *Myzus* spp., *Nephotettix* spp., *Nilaparvata* spp., *Paratoria* spp., *Pemphigus* spp., *Planococcus* spp., *Pseudaulacaspis* spp., *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pulvinaria aethiopica*, *Quadraspidotus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoideus* spp., *Schizaphis* spp., *Sitobion* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza erytreae* y *Unaspis citri*;

del orden de los Himenópteros, por ejemplo, *Acromyrmex*, *Atta* spp., *Cephus* spp., *Diprion* spp., *Diprionidae*, *Gilpinia polytoma*, *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Neodiprion* spp., *Solenopsis* spp. y *Vespa* spp.;

del orden de los Dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Antherigona soccata*, *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis* spp., *Chrysomyia* spp., *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus* spp., *Drosophila melanogaster*, *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Glossina* spp., *Hypoderma* spp., *Hyppobosca* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Melanagromyza* spp., *Musca* spp., *Oestrus* spp., *Orseolia* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyosciami*, *Phorbia* spp., *Rhagoletis pomonella*, *Sciara* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp. y *Tipula* spp.;

del orden de los Sifonópteros, por ejemplo *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Ceratophyllus* spp. y *Xenopsylla cheopis*;

del orden de los Tisanuros, por ejemplo *Lepisma saccharina* y

del orden Acarina, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculus schlechtendali*, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Calipitimerus* spp., *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus carpini*, *Eriophyes* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Olygonychus pratensis*, *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Tarsonemus* spp. y *Tetranychus* spp.;

del orden de los Trematodos especialmente representativos de la familia de los Fasciólidos, especialmente *Fasciola hepática*;

de la clase de los Nemátidos, por ejemplo, nematodos del nudo de la raíz, nematodos formadores de quiste y también nematodos del tallo y de las hojas;

especialmente de *Heterodera* spp., por ejemplo *Heterodera schachtii*, *Heterodera avenae* y *Heterodera trifolii*; *Globodera* spp., por ejemplo, *Globodera rostochiensis*; *Meloidogyne* spp., por ejemplo, *Meloidogyne incognita* y *Meloidogyne javanica*; *Radopholus* spp., por ejemplo *Radopholus similis*; *Pratylenchus*, por ejemplo, *Pratylenchus neglectans* y *Pratylenchus penetrans*; *Tylenchulus*, por ejemplo, *Tylenchulus semiperetrans*; *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Aphelenchoides* y *Anguina*; especialmente *Meloidogyne*, por ejemplo, *Meloidogyne incognita*, y *Heterodera*, por ejemplo *Heterodera glycines*.

Un aspecto especialmente importante de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención para la protección de plantas contra plagas que se alimentan en forma parasítica.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención pueden usarse para controlar, es decir para inhibir o destruir, plagas del tipo mencionado que se producen especialmente en las plantas, mas especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en la horticultura y en bosques, o en las partes de dichas plantas, tales como los frutos, los pimpollos, las hojas, los tallos, los tubérculos o las raíces, incluso en algunos casos partes de las plantas que se desarrollan posteriormente siguen estando protegidas contra dichas plagas.

Los cultivos que son el objetivo consisten especialmente en cereales, por ejemplo, trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera y remolacha para pienso; frutos, por ejemplo, pomos, frutos de carozo y frutos blancos, tales como manzanas, peras, ciruelas, duraznos,

almendras, cerezas y bayas, por ejemplo, frutillas, frambuesas y zarzamoras; plantas leguminosas tales como habichuelas, lentejas, guisantes y soja; plantas oleosas tales como colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasol, coco, aceite de ricino, cacao y avellanas; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos y melones; plantas fibrosas tales como algodón, lino, cáñamo y yute; frutos cítricos tales como naranjas, limones, pomelos y mandarines; vegetales tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas y pimiento; laureaceas tales como palta, canela y alcanfor; y tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, te, pimienta, uvas, lúpulo, bananas, plantas de caucho natural y ornamentales.

Otras áreas de uso de los ingredientes activos de acuerdo con la invención consisten en la protección de artículos almacenados y depósitos y la protección de los materiales crudos, y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de animales domésticos y aves de corral productivas, contra plagas del tipo mencionado especialmente contra la infestación de animales domésticos, especialmente gatos y perros, causado por pulgas, garrapatas y nematodos.

La invención se refiere también por lo tanto a una composición plaguicida que comprende un compuesto de la fórmula (I), en forma de concentrados emulsificables, concentrados en suspensión, soluciones directamente rociables o diluibles, pastas esparcibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvillos, gránulos o encapsulaciones en sustancias poliméricas, todos los cuales comprenden - por lo menos - uno de los ingredientes activos de acuerdo con la invención y que deben seleccionarse para ajustarse a los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalecientes.

En estas composiciones, el ingrediente activo se emplea conjuntamente con - por lo menos - uno de los auxiliares convencionalmente usados en el arte de

la formulación, tal como extendedores, por ejemplo solventes o portadores sólidos, o tales como compuestos tensoactivos (surfactantes).

Ejemplos de solventes apropiados son: hidrocarburos aromáticos no hidrogenados o parcialmente hidrogenados, especialmente las fracciones de C_8 a C_{12} de alquilbencenos, tales como mezclas de xileno, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno, hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos tales como parafinas o ciclohexano, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y sus éteres y ésteres tales como propilen glicol, éter de dipropilen glicol, etilen glicol, éter monometílico de etilen glicol o éter monoetílico de etilen glicol, cetonas tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol de diacetona, solventes fuertemente polares tales como N-metilpirrolid-2-ona, sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida, agua, semilla de colza libre o epoxidada, ricino, aceite de coco o soja, y aceites de silicona.

Los portadores sólidos que se usan por ejemplo como polvillos y polvos dispersables son en general minerales naturales triturados, tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o attapulgita. Para mejorar las propiedades físicas, también es posible agregar sílice altamente dispersado o polímeros absorbentes altamente dispersados. Los portadores adsorbentes en partículas apropiados para los gránulos son de tipo poroso, tales como piedra pómez, polvo de ladrillo, sepiolita o bentonita, y los materiales portadores no sorbentes son calcita o arena. Además, pueden usarse una gran cantidad de materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, en particular dolomita o residuos de plantas triturados.

Los compuestos tensoactivos apropiados son, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo que debe formularse, agentes tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o iónicos o mezclas tensoactivas que tienen buena propiedades de emulsificación, dispersión y humectación. Los surfactantes

enumerados a continuación deben considerarse únicamente ejemplos; muchos otros surfactantes convencionalmente usados en el arte de la formulación y apropiados de acuerdo con la invención se describen en la literatura relevante.

Los surfactantes no iónicos apropiados son principalmente derivados de éter de poliglicol de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, de ácidos grasos saturados o insaturados y de alquilfenoles que pueden contener 3 a 30 grupos de glicol éter y 8 a 20 átomos de carbono en el radical hidrocarbonado (alifático) y 6 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo de los alquilfenoles. Asimismo son apropiados los aductos de óxido de polietileno solubles en agua con polipropilen glicol, etilendiamino-polipropilen glicol y alquilpolipropilen glicol que tiene 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo y grupos de 2 a 250 de éter de etilen glicol y 10 a 100 de éter de éter de propilen glicol. Los compuestos previamente mencionados contienen normalmente 1 a 5 unidades de etilen glicol por unidad de polipropilen glicol. Ejemplos que pueden mencionarse son nonilfenilpolietoxietanoles, éteres de poliglicol de aceite de ricino, aductos de polipropileno/ óxido de polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilen glicol y octilfenoxipolietoxietanol. Asimismo son apropiados los ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitan, tal como trioleato de polioxietilen sorbitan.

Los agentes tensioactivos catiónicos son principalmente sales de amonio cuaternario que tienen como sustituyentes por lo menos un radical alquilo de 8 a 22 átomos de carbono y, como sustituyentes adicionales, alquilo inferior, radicales bencilo o hidroxialquilo inferior que pueden estar halogenados. Las sales tienen preferiblemente la forma de haluros, sulfatos de metilo o sulfatos de etilo. Son ejemplos de los mismos cloruro de esteariltrimetilamonio y bromuro de bencildi(2-cloroetil)etilamonio.

Los surfactantes aniónicos apropiados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones

que son apropiados son las sales de metales alcalinos, las sales de metales alcalino térreos y las sales de amonio no sustituidas o sustituidas de ácidos grasos superiores (C_{10} - C_{22}), tales como las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o mezclas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de aceite de coco o de aceite de sebo; deben mencionarse también los metiltaurinatos de ácido graso. Sin embargo, los surfactantes sintéticos, en particular los sulfonatos grasos, los sulfatos grasos, los derivados sulfonados de bencimidazol o los alquilarilsulfonatos, se emplean mas frecuentemente. En general, los sulfatos grasos y los sulfatos grasos, existen como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino térreos o como sales de amonio no sustituidos o sustituidos y generalmente tienen un radical alquilo de 8 a 22 átomos de carbono, incluyendo también el alquilo la porción alquilo de los radicales acilo; Ejemplos que pueden mencionarse son la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico, del éster dodecilsulfúrico o de una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos preparada con ácidos grasos naturales. Este grupo incluye también las sales de los ésteres sulfúricos y ácidos sulfónicos de adictos alcohol graso/óxido de etileno. Preferiblemente los derivados sulfonados de bencimidazol contienen 2 grupos sulfo y un radical de ácido graso que tiene aproximadamente 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamonio de ácido dodecylbencensulfónico, o ácido dibutilnaftalensulfónico o de un condensado de ácido naftalensulfónico / formaldehído. Asimismo son apropiados los correspondientes fosfatos, tales como las sales de éster fosfórico de un aducto de p-nonilfenol (4-14 óxido de etileno, o fosfolípidos.

En general, las composiciones comprenden 0,01 a 99,99%, en particular 0,1 a 99%, en particular 0,1 a 95% del ingrediente activo y 0,01 a 99,99% especialmente 1 a 99,9%, en particular 5 a 99,9% de - por lo menos - un auxiliar

sólido o líquido, siendo posible en general que los surfactantes lleguen a 0 hasta 25%, en particular 0,1 a 20% de la composición (el porcentaje es en cada caso porcentual en peso). Aunque se prefieren las composiciones concentradas como artículos comercialmente obtenibles, el usuario final emplea, en general, composiciones diluidas que tienen una concentración considerablemente inferior del ingrediente activo. Las composiciones preferidas están compuestas en particular de la manera siguiente (% = por ciento en peso):

Concentrados emulsionables:

ingrediente activo:	1 a 90%, preferiblemente 5 a 20%
surfactante:	1 a 30%, preferiblemente 10 a 20%
solvente:	5 a 98%, preferiblemente 70 a 85%

Polvos:

ingrediente activo:	0,1 a 10%, preferiblemente 0,1 a 1%
portador sólido:	99,9 a 90%, preferiblemente 99,9 a 99%

Concentrados en suspensión:

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

Polvo humectable:

ingrediente activo:	0,5 a 90%, preferiblemente 1 a 80%
surfactante:	0,5 a 20%, preferiblemente 1 a 15%
portador sólido:	5 a 99%, preferiblemente 15 a 98%

Gránulos:

ingrediente activo:	0,5 a 30%, preferiblemente 3 a 15%
---------------------	------------------------------------

portador sólido: 99,5 a 70%, preferiblemente 97 a 85%

La actividad de las composiciones de acuerdo con la invención pueden ampliarse considerablemente, y adaptarse a las circunstancias prevalecientes, agregando otros ingredientes insecticida, acaricida y/o fungicidamente activos. Ejemplos de aditivos apropiados de ingredientes activos son los representantes de las clases siguientes de ingredientes activos:

compuestos organofosforados, nitrofenoles y derivados, formamidinas, ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender también otros auxiliares sólidos o líquidos tales como estabilizadores, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco epoxidado, aceite de colza y aceite de soja), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, preservadores, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes pegajosos, y también fertilizadores y otros ingredientes activos para lograr efectos específicos, por ejemplo bactericidas, nematocidas, molusquicidas o herbicidas selectivos.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de manera conocida, en ausencia de auxiliares por ejemplo triturando y/o rastreando in ingrediente sólido activo, o una mezcla de ingredientes activos, por ejemplo para obtener un tamaño de partícula específico, y en presencia de por lo menos un auxiliar por ejemplo mezclando íntimamente y/o triturando el ingrediente activo, o la mezcla de ingredientes activos, con el auxiliar (o auxiliares). Estos procedimientos para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención y el uso de los compuestos de la fórmula (I) par la preparación de estas composiciones son también objetivos de la invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos para controlar las plagas del tipo previamente mencionado, tal como mediante rocío, atomización, espolvoreo, cepillado, recubrimiento de las semillas, dispersión o riego, que deben seleccionarse para ajustarse a los objetivos pretendidos y a las circunstancias prevalecientes, y el uso de las composiciones para controlar plagas del tipo anteriormente mencionado son también objetos de la invención. Las concentraciones de uso típicas están comprendidas entre 0,1 y 1000 ppm, preferiblemente entre 0,1 y 500 ppm del ingrediente activo. Los regímenes de aplicación por hectárea generalmente son de 1 a 2000 g de ingrediente activo por hectárea, en particular 10 a 1000 g/ha, preferiblemente 20 a 600 g/ha, especialmente 20 a 100 g/ha.

Un método de aplicación preferido en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de la planta (aplicación foliar), siendo posible ajustar la frecuencia y el régimen de aplicación al grado o riesgo de infestación con la plaga en cuestión. Alternativamente, los ingredientes activos pueden llegar a las plantas a través del sistema de raíces (acción sistémica), regando el lugar donde están las plantas con una composición líquida o incorporando el ingrediente activo en forma sólida dentro del lugar donde están las plantas, por ejemplo en el suelo, por ejemplo en la forma de gránulos (aplicación al suelo). En el caso de cultivos de arroz en terrenos inundados, dichos gránulos pueden introducirse en el campo de arroz inundado.

Las composiciones de acuerdo con la invención son también apropiadas para la protección de material para la propagación de plantas, por ejemplo, semillas tales como frutos, tubérculos o núcleos, o plantas de invernadero, contra infección fungal y plagas de animales. El material de propagación puede recubrirse también con la composición antes de plantarlo, por ejemplo las semillas pueden ser recubiertas antes de sembrarlas. También es posible aplicar el

ingrediente activo de acuerdo con la invención a núcleos de semillas (recubrimiento), ya sea remojando los núcleos en una composición líquida o recubriéndolos con una composición sólida. Alternativamente, la composición puede aplicarse al sitio de aplicación cuando se planta el material de propagación, por ejemplo dentro del surco de la semilla durante el momento de la siembra. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación de plantas y el material de propagación de plantas tratado de esta manera son por lo tanto objetos de la invención.

Ejemplos de Preparación

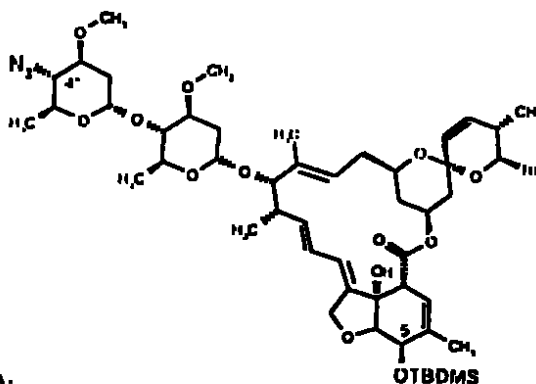
En los Ejemplos siguientes, se describe la preparación de derivados de avermectina B1 (mezclas de derivados de avermectina B1a y B1b). El derivado B1b generalmente está presente en las mezclas únicamente en una cantidad de aproximadamente desde 5 a 10% en peso, por cuya razón únicamente se observarán usualmente en el espectro de RMN las bandas de derivados B1a.

Las abreviaturas en los detalles de los datos de RMN denotan:

s: singlete; MHz: megahertz; brs: singlete ancho; t: triplete; m: multiplete; d: doblete; J: constante de acoplamiento.

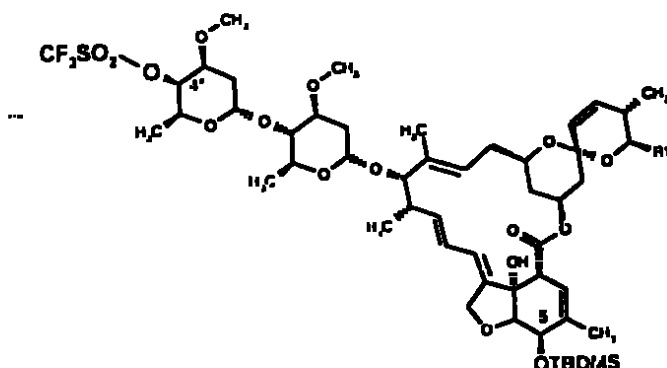
TBDMS en los Ejemplos denota el radical $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{ter-butilo})$, R_1 denota una mezcla de isopropilo y sec-butilo.

Ejemplo A.1): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-azido-5-OTBDMS-avermectina B1 de formula



Variante de síntesis a):

usando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluyente provee el compuesto de fórmula

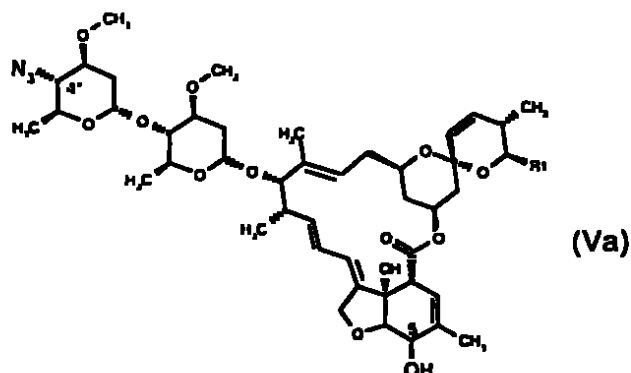


en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Etapa 2: A 883 mg del intermediario resultante en 5 ml de dimetilformamida absoluta, se le agregaron con enfriamiento con hielo-H₂O, 102 mg de azida de sodio y se llevó a cabo la agitación durante 15 horas mas. La elaboración acuosa usando acetato de etilo, agua y una solución acuosa saturada de NaCl, el secado (Na₂SO₄) y la purificación por cromatografía en columna del producto crudo sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:5) como eluyente provee 493 mg de 4''-deoxi-4''-(S)-azido-5-OTBDMS-avermectina B1b y 61 mg de una mezcla de 4''-deoxi-4''-(S)-azido-5-OTBDMS-avermectina B1a-1b ambos en forma de una espuma incolora seca.

En la RMN (500 MHz), el producto del título exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 0,13 (6H, s, Si(CH₃)₂), 1,49 (3H, brs, CH₃-14a), 1,78 (3H, brs, CH₃-4a), 2,98 (1H, t, J = 9,7 Hz, CH-4''), 3,20 (1H, t, J = 9,0 Hz, CH-4'), 3,39 (1H, m, CH-2), 3,42 (3H, s, OCH₃), 3,46 (3H, s, OCH₃), 3,82 (d, J = 5,7 Hz, CH-6), 3,92 (1H, brs, CH-13), 4,09 (1H, s, HO-C-7), 4,43 (1H, m, CH-5), 4,56-4,69 (2H, sistema ABX, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 14,4 Hz, CH₂-8a), 4,75 (1H, d, J = 3,0 Hz, CH-1'), 4,99 (1H, m, CH-15), 5,32 (1H, d, J = 1 Hz, CH-3), 5,40 1H, d, J = 3,0 Hz, CH-1'').

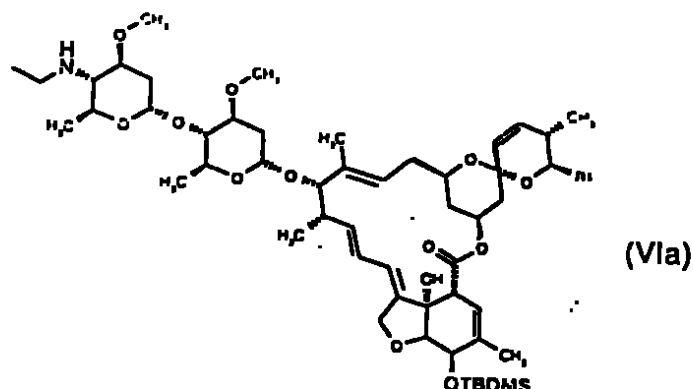
Ejemplo A.2): Preparación de 4''-deoxi-4''-(S)-azido-avermectina B1 de fórmula



A una solución de 805 mg de 4''-deoxi-4''-(S)-azido-5-OTBDMS-avermectina B1 de fórmula (IVa) en 5 ml de THF absoluto bajo argón se le agregaron por enfriamiento con hielo, 20 ml del reactivo HF-piridina en tetrahidrofurano, y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y con una solución acuosa saturada de NaCl (2 veces en cada caso), se secan sobre MgSO_4 y se concentran por evaporación. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (2:5) como eluyente.

De esta manera se obtiene el producto del título el cual, en RMN (500 MHz), exhibe las siguientes señales seleccionadas. (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,48 (3H, brs, CH_3 -14a), 1,87 (3H, brs, CH_3 -14a), 2,98 (1H, t, $J = 9,8$ Hz, CH -4''), 3,20 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, CH -4'), 3,29 (1H, m, CH -2), 3,42 (3H, s, OCH_3), 3,46 (3H, s, OCH_3), 3,92 (1H, brs, CH -13), 3,96 (1H, d, $J = 6,1$ Hz, CH -6), 4,29 (1H, brd, $J = 5,9$ Hz, CH -5), 4,64-4,72 (2H, sistema ABX, CH_2 -8a), 4,76 (1H, d, $J = 3$ Hz, CH -1'), 4,98 (1H, dm, $J = 7,3$ Hz, CH -15).

Ejemplo A.3) Preparación de 4''-deoxi-4''-(S)-etilamino-5-OTBDMS-avermectina B1 de fórmula



Etapla 1): 1 de 4''-deoxi-4''-(S)-etilamino-5-OTBDMS-avermectina B1 en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo atmósfera de argón se agitó conjuntamente con 2,97 ml de trimetilfosfina (1M en tetrahidrofurano) durante 4 horas a 65°C.

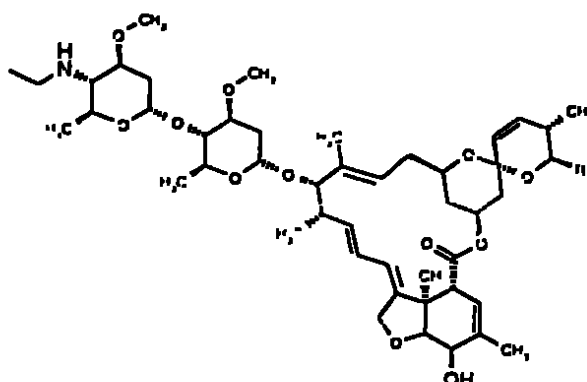
Etapla 2): A la solución resultante de la Etapla 1) se agregó 0,224 ml de acetaldehído y la mezcla se agitó a 40°C durante 15 horas. Luego se concentró la solución por evaporación al vacío.

Etapla 3): El producto crudo de la etapa previa se recogió en 30 ml de metanol; se agregaron 45 mg de NaBH_4 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se vertió sobre agua y se extrajo con ácidos. El subsiguiente lavado de la fase orgánica con una solución saturada acuosa de NaCl y el secado con Na_2SO_4 provee el producto crudo después de concentración por evaporación. La purificación se lleva a cabo sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 / MeOH (95:5) como eluyente.

De esta manera se obtiene 4''-deoxi-4''-(S)-etilamino-5-OTBDMS-avermectina B1, la cual por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales (δ ,

ppm) para el derivado B1a: 0,12 (6H, s, 5-Osi(CH₃)₂), 1,09 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, CH₃CH₂NH), 1,49 brs, CH₃-14a), 1,78 (3h, brs, CH₃-4a), 2,17 (t, $J = 9,5\text{Hz}$, CH-4''), 2,69 (2H, m, CH₃CH₂NH), 3,22 (1H, t, $J = 9\text{Hz}$, CH-4'), 3,38 (3H, s, OCH₃), 3,42 (3H, s, OCH₃), 3,82 (1H, d, $J = 5,7\text{Hz}$, CH-6), 3,92 (1H, brs, CH-13), 4,43 (1H, m, CH-5), 4,56-4,69 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.4): 4''-deoxi-4''-(S)-etilamino-avermectina B1 de fórmula

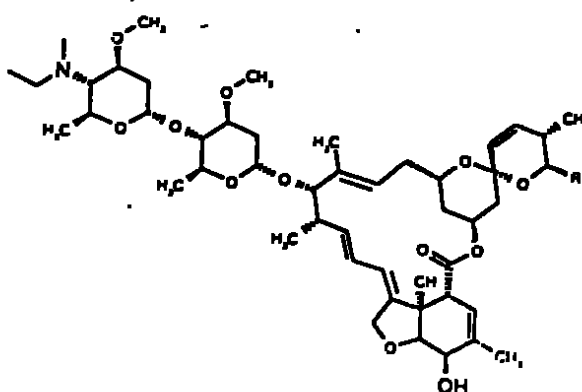


484 mg de 4''-deoxi-4''-(S)-etilamino-5-OTBDMS-avermectina B1 en 30 ml de metanol bajo argón se trataron durante 2 horas con 60 mg de ácido metansulfónico con enfriamiento con agua helada. La solución de reacción se agregó a una solución saturada de NaHCO₃, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo se concentró por evaporación, se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (3:1) como eluyente.

El secado al vacío proporcionó a 4''-deoxi-4''-(S)-etilamino-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,09 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH₃CH₂NH), 1,48 (brs, CH₃-14a), 1,86 (3H, brs, CH₃-4a), 2,16 (t, $J = 9,4\text{Hz}$, CH-4''), 2,68 (2H, m, CH₃CH₂NH), 3,22 (1H, t, $J = 8,9\text{Hz}$, CH-4'), 3,29 (1H, m, CH-2), 3,38 (3H, s, OCH₃), 3,43 (3H, s, OCH₃), 3,92

(brs, CH-13), 3,96 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, CH-6), 4,28 (1H, m, CH-5), 4,58-4,76 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 4,75 (1H, d, $J = \text{aprox. } 3\text{Hz}$, CH-1'), 4,98 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.5): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-N-etil-N-metil-avermectina B1 de fórmula

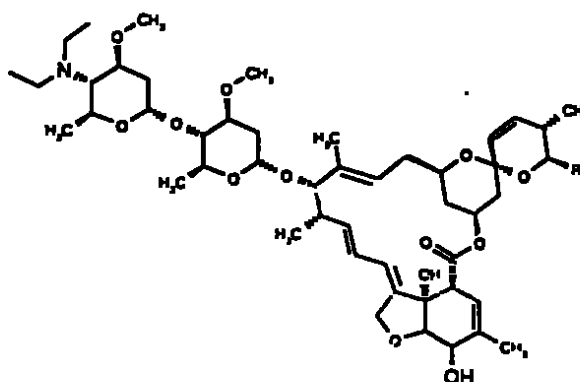


A una solución de 130 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-etilamino-avermectina B1 en 4 ml de metanol bajo argón se le agregaron con agitación una cantidad catalítica de ácido píválico y 0,310 ml de formaldehído (37% en agua). Después de 1,75 horas, se agregaron 11 mg de NaCNBH₃ y se prosiguió la agitación durante 2 horas más. La solución de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo 3 veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con una solución acuosa de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo, concentrado por evaporación, se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:2) como eluyente y se secó al vacío.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-N-etil-N-metil-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a : 1,02 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH₃CH₂N), 1,48 (3H, brs, CH₃-14a), 1,87 (3H, brs, CH₃-14a), 2,21 (t, $J = 9,7\text{Hz}$, CH-4"), 2,33 (3H, s, NCH₃), 2,65 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$, CH₃CH₂N), 3,24 (1H, t, $J = 9\text{Hz}$), 3,29 (1H, m, CH-2), 3,35 (3H, s,

OCH₃), 3,43 (3H, s, OCH₃), 3,93 (brs, CH-13), 3,97 (d, $J = -6,1\text{Hz}$), 4,01 (1H, s, HO-C-7), 4,28 (1H, m, CH-5), 4,64-4,71 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 4,76 (1H, d, $J = 4,2\text{Hz}$, CH'-1'), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.6): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-N,N-dietil-vermectina B1 de fórmula

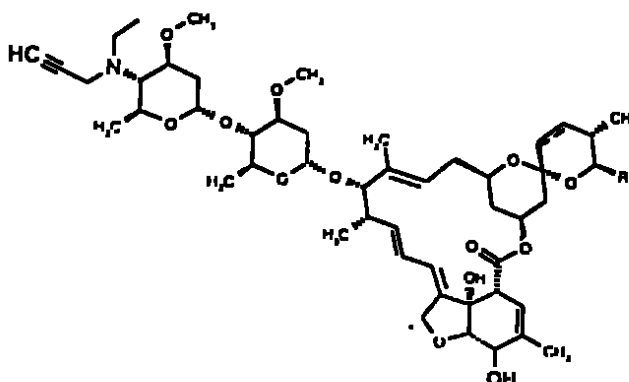


A una mezcla de dos fases de 50 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-etilamino-vermectina B1 en 5 ml de acetato de etilo y 5,6 ml de NaHCO₃ 0,1 M en H₂O se le agregaron 0,56 ml de yoduro de etilo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en un recipiente cerrado a 60-68°C durante 72 horas, luego se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y subsiguientemente se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo, concentrado por evaporación, se separó del material de partida no reaccionado sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-N,N-dietilamino-vermectina B1, que por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,1 (6H, t, $J = 7\text{Hz}$, (CH₃CH₂)₂N), 1,48 (3H, brs, CH₃-14a), 1,86 (3H, brs, CH₃-4a), 2,31 (t, $J = \text{aprox. } 10\text{Hz}$, CH-4"), 2,67 (4H, m, (CH₃CH₂)₂N,

3,26 (1H, t, $J = 9\text{Hz}$, CH-4'), 3,31 (1H, m, CH-2), 3,36 (3H, s, OCH₃), 3,44 (3H, s, OCH₃), 4,30 (1H, m, CH-5), 4,66-4,74 (2H, sistema ABX, CH₃-8a).

Ejemplo A.7) Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-N-etil-N-propargilamino-avermectina B1 de fórmula

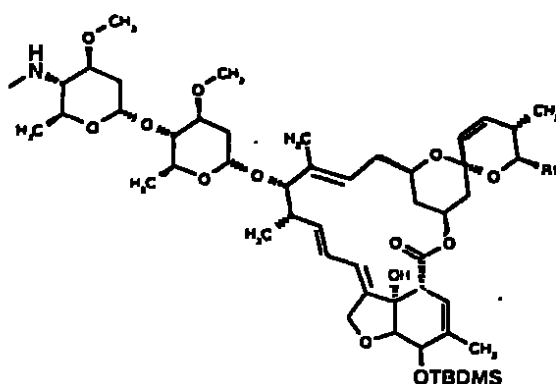


A una mezcla de dos fases de 50 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-etilamino-avermectina B1 en 3 ml de acetato de etilo y 5,6 ml de NaHCO₃ 0,1 M en H₂O se le agregó 0,42 ml de bromuro de propargilo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en un recipiente cerrado a 70°C durante 72 horas; luego se vertió sobre agua, se extrajo sobre acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y luego se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo se concentró por evaporación, se filtró y se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos (1:1) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera el producto del título 4"-deoxi-4"-(S)-N-etil-N-propargilamino-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a : 1,06 (3H, m, CH₃CH₂N), 1,49 (brs, CH₃-14a), 1,87 (3H, brs, CH₃-4a), 2,15 (1H, brs, CH=CHCH₂N), 2,28 (t, $J = 10\text{Hz}$, CH-4''), 2,33 (d, $J = 8\text{Hz}$, HO-C-5), 2,65-2,85 (2H, dm, CH₃CH₂N), 3,23 (1H, t, $J = 9\text{Hz}$, CH-4'), 3,29 (1H, m, CH-2), 3,33 (3H, s, OCH₃), 3,43 (3H, s,

OCH₃), 3,49 (brs, CH ≡ CHCH₂N), 3,93 (brs, CH-13), 3,97 (d, J = 6,4Hz, CH-6), 4,01 (1H, s, HO-C-7), 4,28 (1H, m, CH-5), 4,64-4,71 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 5,00 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.8): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-5-OTBDMS-avermectina B1 de fórmula



Etapa 1): A una solución de 500 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-azido-5-OTBDMS-avermectina B1 y 1,48 ml de trimetilfosfina (1M en tetrahidrofurano) en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo argón, se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 72 horas.

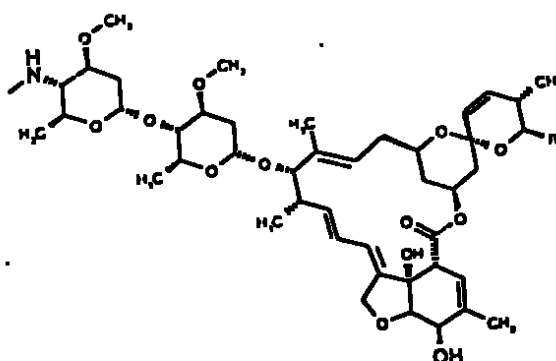
Etapa 2): A solución resultante se le agregaron aproximadamente 15 g de tamices moleculares de 0,4 nm (en forma de granos) y también 0,320 ml de formaldehído (37 % en H₂O), y la mezcla se agitó a 65°C durante 24 horas. La filtración se llevó a cabo y la solución se concentró por evaporación al vacío y se secó a peso constante. Se obtuvo un intermediario imina en forma de una espuma seca incolora.

Etapa 3): El intermediario de la Etapa 2) se recogió en 30 ml de metanol; se agregaron una pizca de ácido pivalico y 22,5 mg de NaBH₄ y se llevó a cabo la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se vertió la mezcla sobre

agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto crudo obtenido se purificó sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (95:5) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-5-OTBDMS-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 0,12 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 1,49 (brs, CH_3 -14a), 1,78 (brs, CH_3 -4a), 2,10 (1H, t, $J = 9,5\text{Hz}$, CH-4"), 2,46 (3H, s, CH_3NH), 3,23 (t, $J = 9\text{Hz}$, CH-4') 3,38 (3H, s, OCH_3), 3,42 (3H, s, OCH_3), 3,92 (1H, brs, CH-13), 4,42 (1H, m, CH-5), 4,56-4,69 (2H, sistema ABX, $J_1 = 2,2\text{Hz}$, $J_2 = 14,2\text{Hz}$, CH_2 -8a), 4,76 (1H, d, $J = 3,9\text{Hz}$, CH-1'), 4.99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.9): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-avermectina B1 de fórmula



Variante de síntesis a)

Una solución de 250 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-5-OTBDMS-avermectina B1 en 20 ml de metanol se trató a 0-5°C con 31 mg de ácido metansulfónico durante 5 horas. La solución de reacción se agregó a una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó tres veces con una solución saturada de NaCl y se secó con Na_2SO_4 . Se

obtuvieron 230 mg de producto crudo. La purificación sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH (95:5) como eluyente proporcionó el producto deseado en forma de una espuma seca incolora después de secar bajo alto vacío.

Variante de síntesis b)

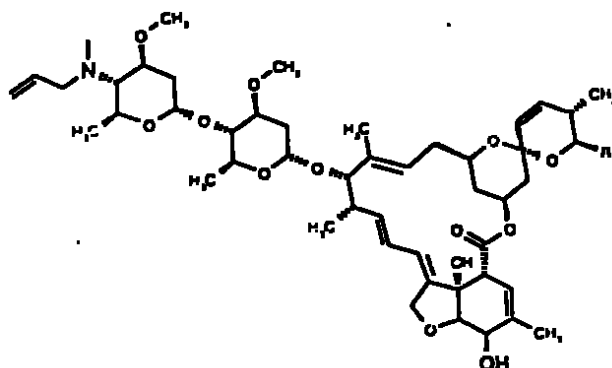
Etapa 1): 300 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-azido-avermectina B1 se agitaron en 25 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo argón con 1,67 ml de trimetilfosfina (1M en tetrahidrofurano) durante 12 horas a temperatura ambiente y luego durante 24 horas a 65°C.

Etapa 2) a la solución resultante se agregaron 15 g de tamices moleculares de 0,4nm (en forma de granos) y también 0,217 ml de formaldehído (37% en H_2O) y la mezcla se agitó a 70° durante 24 horas.

Etapa 3): El intermediario de la Etapa 2) se disolvió en 15 ml de metanol y se agregaron 15 mg de NaBH_4 . Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etil, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto crudo se purificó sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 /MeOH como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,15 (3H, d, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,23 (3H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 1,27 (3H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 1,48 (3H, brs, CH_3 -14a), 1,86 (3H, brs, CH_3 -4a), 2,09 (1H, t, $J = 9,6\text{Hz}$, CH-4"), 2,46 (3H, s, CH_3NH), 3,23 (1H, t, $J = 9\text{Hz}$, CH-4'), 3,29 (1H, m, CH-2), 3,38 (3H, s, OCH_3), 3,43 (3H, s, OCH_3), 3,92 (1H, brs, CH-13), 3,96 (1H, d, $J = 6,2\text{Hz}$, CH-6), 4,29 (1H, dm, $J = 6,2\text{ Hz}$, CH-5), 4,64-4,71 (2H, sistema ABX, CH_2 -8a), 4,99 (1H, m, CH-15).

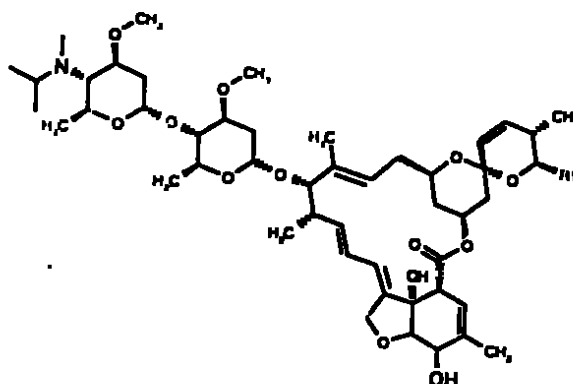
Ejemplo A.10): preparación de 4''-deoxi-4''-(S)-N-2-propenil-N-metilamino-avermectina B1 de fórmula



A una solución de dos fases que consistía en 84 mg de 4''-deoxi-4''-(S)-metilamino-avermectina B1 en 5 ml de acetato de etilo y 9,5 ml de NaHCO_3 0,1 M en H_2O se agregaron 0,0 ml de bromuro de alilo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en un recipiente cerrado primero durante 18 horas a temperatura ambiente y luego sustancialmente 12 horas a 40°C . Luego la mezcla se virió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto crudo se concentró por evaporación, se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4''-deoxi-4''-(S)-N-2-propenil-N-metilamino-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,48 (brs, CH_3 -14a), 1,86 (3H, brs, CH_3 -4a), 2,23 (t, $J = 9,7$ Hz, CH -4''), 2,30 (s, NHC_3), 3,24 (t, $J = 9,1$ Hz, CH -4'), 3,29 (m, CH -2), superpuesta por 3,28 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,36 (3H, s, OCH_3), 3,43 (3H, s, OCH_3), 3,93 (brs, CH -13), 3,96 (1H, d, $J = 6,3$ Hz, CH -6), 4,01 (1H, s, $\text{HO-C}(7)$), 4,28 (1H, m, CH -5), 4,64-4,70 (2H, sistema ABX, CH_2 -8a), 4,75 (1H, d, $J = \text{aprox. } 3\text{Hz}$, CH -1'), 4,99 (1H, m, CH -15), 5,03-5,16 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

Ejemplo P:11): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-N-isopropil-N-metilamino-avermectina B1 de fórmula

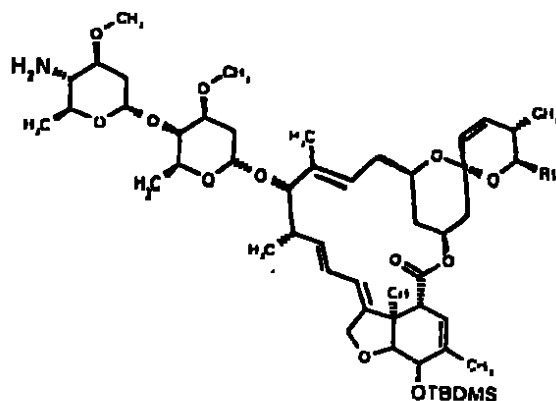


A una mezcla que consiste de 100 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-metilamino-avermectina B1 en 5 ml de acetato de etilo y 11,3 ml de NaHCO_3 (0,1 M en H_2O) se le agregó 0,226 ml (20 eq.) de 2-yodopropano, y se llevó a cabo el calentamiento con agitación vigorosa a 75°C durante 72 horas. La mezcla se virió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaCl y se secó con Na_2SO_4 . A partir de esta mezcla cruda se aisló, además del material de partida no reaccionado el compuesto deseado (cromatografía en columna sobre gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-N-isopropil-N-metilamino-avermectina B1a, la cual, por RMN (500 MHz), exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,03 (6H, t, $J=6,6\text{Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 1,48 (brs, CH_3 -14a), 1,87 (3H, brs, CH_3 -4a), 2,31 (t, $J=9,7\text{ Hz}$, CH -4"), 2,32 (d, $J=8,3\text{ Hz}$, HO-C-5), 2,91 (1H, sep, $J=6,6\text{Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 3,25 (1H, t, $J=8,9\text{ Hz}$, CH -4'), 3,29 (1H, m, CH -2), 3,33 (3H, s, OCH_3), 3,43 (3H, s, OCH_3), 3,93 (brs, CH -13), 3,96 (1H, d, $6,1\text{ Hz}$, CH -6), 4,01 (1H, s, HO-C-7), 4,28 (1H, m, CH -5) 4,64-

4,71 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 4,76 (1H, d, J= aprox. 3 Hz, CH-1'), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.12): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-amino-5-OTBDMS-avermectina B1 de fórmula



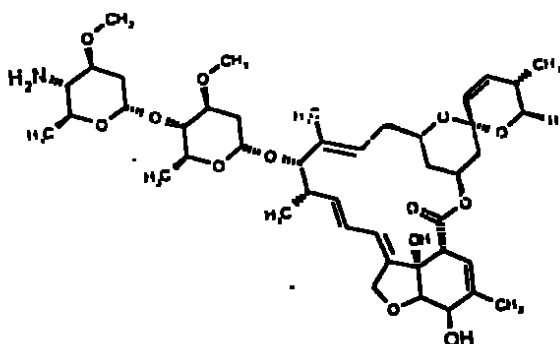
Etapa 1): Una solución de 500 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-azido-5-OTBDMS-avermectina B1 y 1,48 ml de trimetilfosfina (1M en tetrahidrofurano) en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo argón, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 72 horas.

Etapa 2): A la solución de la Etapa 1) se le agregaron 6 ml de hidróxido de amonio acuoso, y la mezcla se dejó reposar durante 15 horas. La solución se vertió sobre agua, se extrajo 3 veces con acetato de etilo, se neutralizó con agua y con una pequeña cantidad de ácido sulfúrico diluido, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄. El producto crudo se concentró por evaporación, se purificó sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (95:5) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 42-deoxi-4"-(S)-amino-5-OTBDMS-avermectina B1, la cual por RMN (500 MHz), exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ ,

ppm) para el derivado B1a: 0,13 (6H, s, Si(CH₃)₂), 1,49 (brs, CH₃-14a), 1,78 (brs, CH₃-4a), 2,46 (t, J=9,4 Hz, CH-4''), 3,22 (1H, t, J= 9Hz, CH-4'), 3,40 (s, OCH₃), 3,43 (s, OCH₃), 3,82 (d, J=6,6Hz, CH-6), 3,92 (1H, brs, CH-13), 4,05-4-13 (2H, br, NH₂), 4,42 (1H, m, CH-5), 4,56-4,69 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 4,76 (1H, d, J= aprox. 3Hz), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A. 13): Preparación de 4''-deoxi-4''-(S)-amino-avermectina B1 de fórmula



a) Variante 1

255 mg de 4''-deoxi-4''-(S)-amino-5-OTBDMS-avermectina B1 y 32 mg de ácido metansulfónico en 20 ml de metanol se agitaron a 0°C durante 5 horas. La solución se virió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó (Na₂SO₄). El producto crudo, se concentró por evaporación, se purificó sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (95:5) como eluyente. Después de secar, se obtuvo el producto del título.

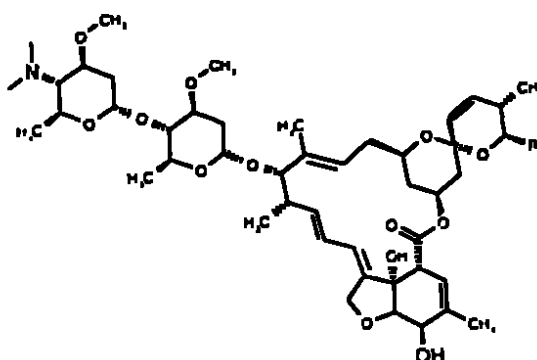
b) Variante 2

Etapas 1): 1,41 g de 4''-deoxi-4''-(S)-azido-avermectina B1 en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto bajo argón se agitaron con 7,85 ml de trimetilfosfina (1M en tetrahidrofurano) a 50°C durante 48 horas.

Etapa 2): A la solución de la Etapa 1) se le agregaron 30 ml de NaOH (0,001N) y el calentamiento se llevó a cabo a 45°C durante 18 horas. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄. La purificación del producto crudo se llevó a cabo sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (95:5) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-amino-avermectina B1, la cual, por RMN (500 MHz), exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado b1a : 1,48 (brs, CH₃-14a), 1,86 (brs. CH₃-4a). 2,46 (t. J=9,4 Hz, CH-4"), 3,22 (1H, t, J=9Hz. CH-4'). 3,29 (1H, m, CH-2), 3,39 (s. OCH₃). 3,43 (s, OCH₃), 3,93 (brs, CH-13), 3,96 (d, J= 6,1 Hz, CH-6). 4,28 (1H, m, CH-5), 4,64-4,71 (sistema 2H, ABX, CH₂-8a). 4,76 (1H, d, J= aprox. 3 Hz, CH-1'), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo a.14): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-N,N-dimetilamino-avermectina B1 de fórmula

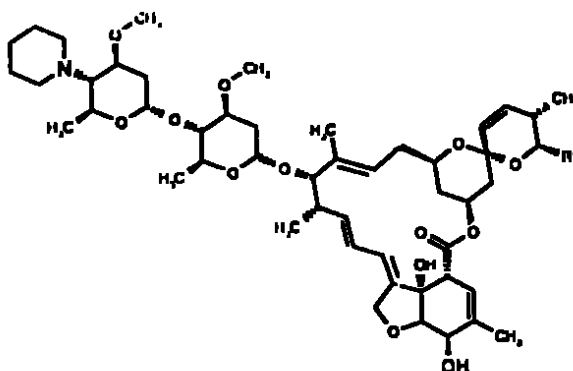


123 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-amino-avermectina B1 y 100 mg de ácido pivalico en 2 ml de acetonitrilo, se trataron durante 2 horas, con 57 mg de

formaldehído (37% en H₂O) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se virtió luego sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (dos veces), y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:3) a (2:1). Se obtuvo el producto del título en forma de una espuma seca incolora.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-N,N-dimetilamino-avermectina B1, la cual por RMN (500 MHz) exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado B1a: 1,48 (brs, CH₃-14a), 1,87 (3H, brs, CH₃-4a), 2,14 (1H, t, J=9,7 Hz, CH-4"), 2,41 (6H, s, (CH₃)₂N), 3,24 (1H, t, J=9 Hz, CH-4'), 3,29 (1H, m, CH-2), 3,35 (3H, s, OCH₃), 3,43 (3H, s, OCH₃), 3,93 (1H, brs, CH-13), 3,96 (1H, d, J=6,4 Hz, CH-6), 4,01 (1H, s, HO-C-7), 4,28 (1H, m, CH-5), 4,64-4,70 (sistema ABX, CH₂-8a), 4,75 (1H, d, J= aprox. 3 Hz, CH-1'), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.15): Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-(piperidin-1-il)-avermectina B1

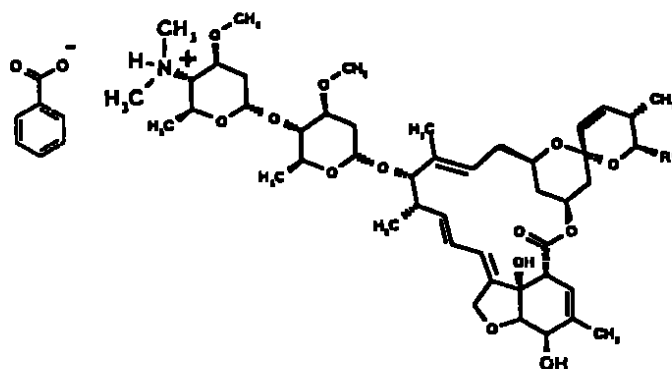


Una solución de 100 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-amino-avermectina B1, 40 mg de 1,5-dibromopentano y 0,016 ml de trietilamina en una mezcla de 4 ml de THF y

1 ml de acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se vertió sobre agua; se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄. Se aisló el producto deseado a partir de la mezcla cruda con ayuda de la cromatografía en columna sobre gel de sílice en CH₂Cl₂/MeOH (9:1) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera 4"-deoxi-4"-(S)-(piperidin-1-il)-avermectina, la cual, por RMN (500 MHz), exhibe las siguientes señales seleccionadas (δ , ppm) para el derivado b1a: 1,48 (brs, CH₃-14a), 1,87 (brs, CH₃-4a), 2,06 (t, J= 9,8 Hz, CH-4"), 2,32 (d, J= 8,3 Hz, HO-C-5), 2,56 y 2,77 (2 m, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (1H, t, J= 9Hz, cH-4'), 3,36 (3H, s, OCH₃) 3,42 (3H, s, OCH₃), 3,93 (1H, brs, CH-13), 3,96 (1H, d, J=6,1 Hz, cH-6), 4,01 (1H, s, HO-C-7), 4,28 (1H, m, CH-5). 4,64-4,71 (2H, sistema ABX, CH₂-8a), 4,75 (1H, d, J= aprox. 3Hz, CH-1'), 4,99 (1H, m, CH-15).

Ejemplo A.16): Preparación de la sal de benzoato de 4"-deoxi-4"-(S)-N,N-dimetil-amino-avermectina B1.

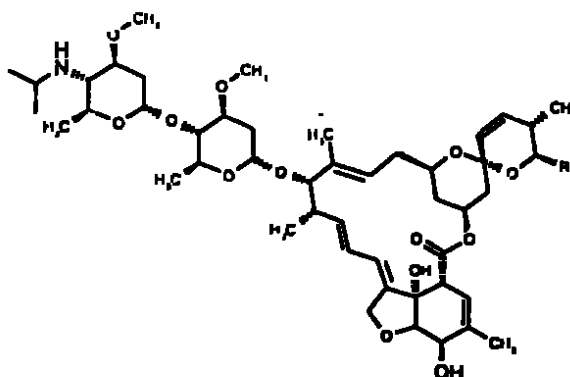


100 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-N,N-dimetilamino-avermectina B1 y 14 mg de ácido benzoico se disolvieron en 20 ml de éter dietílico y se concentraron hasta sequedad por evaporación. Se obtuvo de esta manera la sal deseada.

También se prepararon de manera análoga, las sales 1:1 de 4"-deoxi-4"- (S)-N,N-dimetilamino-avermectina b1 con ácido isobutírico, ácido salicílico, ácido 2,5-dimetilbenzoico, ácido tiosalicílico, ácido 4-fenoxi-butírico y ácido cítrico.

De manera análoga, al Ejemplo A.16, se prepararon también las sales 1:1 de 4"-deoxi-4"-(S)-N-metilamino-avermectina B1 con ácido benzoico, ácido isobutírico, ácido salicílico, ácido 2,5-dimetilbenzoico, ácido tiosalicílico, ácido 4-fenoxibutírico y ácido cítrico.

Ejemplo A.17: Preparación de 4"-deoxi-4"-(S)-N-isopropilamino-avermectina B₁



150 mg de 4"-deoxi-4"-(S)-amino-avermectina B₁ en 5 ml de THF se mantuvieron a temperatura ambiente durante 15 horas junto con 0,050 ml de acetona y 0,3 ml de acetato de etilo/agua (9:1). El tratamiento con 8,5 mg de NaBH₄ se llevó luego a cabo durante 4 horas. La mezcla se vertió sobre una mezcla de agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron con Na₂SO₄. La purificación se llevó a cabo sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (95:5) como eluyente.

Se obtuvo de esta manera el producto del título, el cual por RMN (500 MHz), exhibe las siguientes señales (δ , ppm) para el derivado b1a: 1,05 (d superpuesto, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,48 (brs, CH_3 -14a), 1,86 (3H, brs, CH_3 -4a), 2,24 (t, $J=10,3\text{Hz}$, CH-4"), 2,90 (1H, m, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 3,21 (t, $J=9,1\text{Hz}$, CH-4'), 3,29 (1H, m, CH-2), 3,38 (3H, s, OCH_3), 3,43 (3H, s, OCH_3), 3,92 (1H, brs, CH-13), 3,96 (1H, d, $J=6,3\text{Hz}$, CH-6), 3,99 (1H, s, HO-C(7)), 4,29 (1H, m, CH-5), 4,64-4,71 (2H, sistema ABX, CH_2 -8a), 4,76 (1H, d, $J=\text{aprox. } 3\text{Hz}$, CH-1'), 4,99 (1H, m, CH-15).

Los compuestos enumerados en las Tablas A y 1 a 6 pueden prepararse también de manera análoga a los Ejemplos de Preparación precedentes. En las Tablas 1 a 6, el símbolo  indica el enlace mediante el cual el radical correspondiente se adhiere al átomo de nitrógeno de la estructura básica.

Debido a que los compuestos están, en la mayoría de los casos, presentes como mezclas de los derivados avermectina B1a y B1b, la caracterización mediante los datos físicos usuales, tal como el punto de fusión del índice de refracción, tiene poco sentido. Los compuestos se caracterizan por lo tanto, tal como se indicó en los ejemplos precedentes, después de la purificación cromatográfica por medio de la espectroscopía de RMN o mediante el uso de los tiempos de retención que son determinados por el análisis de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). La indicación B1a en las Tablas se refiere al componente principal, en el cual R_1 es sec-butilo, cuyo contenido usualmente es superior al 80%. B1b representa el componente subsidiario en el cual R_1 es isopropilo. En el caso de compuestos en los cuales se indica el tiempo de retención únicamente en la columna B1a no es posible determinar el tiempo de retención para el componente B1b debido al bajo contenido de B1b. La asignación de las estructuras correctas de los componentes B1a y B1b se lleva a cabo por espectrometría de masa.

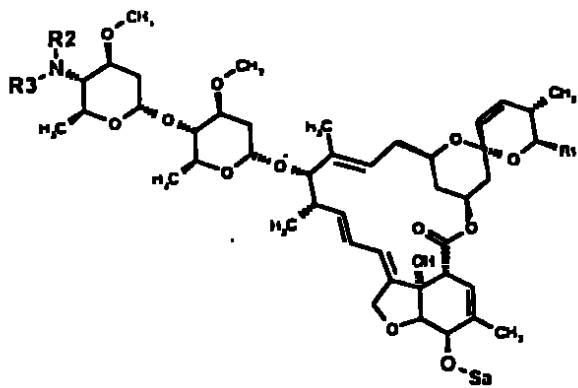
Se usó el método siguiente para el análisis HPLC:

Condiciones del gradiente HPLC				
solvente A:	0,01% de ácido trifluoracético en H ₂ O			
solvente B:	0,01% de ácido trifluoracético en CH ₃ CN			
tiempo [minuto]	A [%]	B [%]	régimen de flujo 1 [μl/min]	régimen de flujo 2 [ml/min]
0	80	20	500	3,5
0,1	50	50	500	3,5
10	5	95	500	3,5
15	0	100	500	3,5
17	0	100	500	3,5
17,1	80	20	500	3,5
22	80	20	500	3,5

columna:	YMC-Pack ODS-AQ1	YMC-Pack ODS-AQ2
longitud de la columna:	125 mm	30 mm
diámetro interno de la columna	2 mm	4,6 mm
temperatura:	40°C	40°C

La columna YMC-Pack ODS-AQ usada para la cromatografía de los compuestos fue manufacturada por YMC, Alte Raesfelderstrasse 6, 46514 Schermbeck, Alemania. Para el análisis de HPLC de los compuestos A.18 hasta A.34 de la tabla A y de la tabla 1, y para los compuestos 1,70 y 1,159, régimen de flujo 1 y condiciones YMC-Pack ODS-AQ1 y para todos los otros compuestos se usaron régimen de flujo 2 y condiciones YMC-Pack ODS-AQ2.

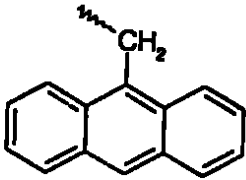
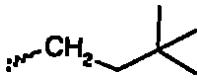
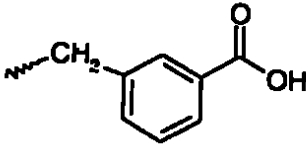
Tabla A: Compuestos de fórmula

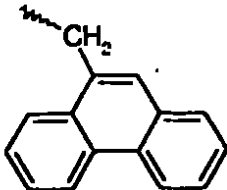
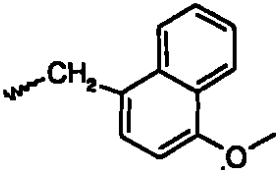
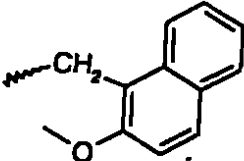
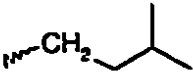


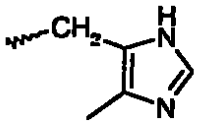
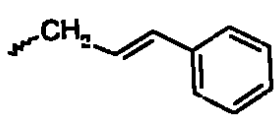
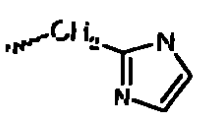
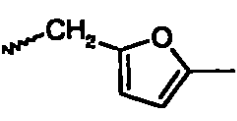
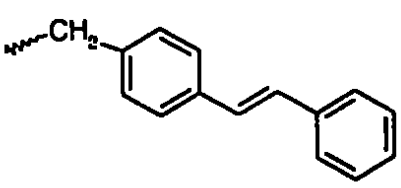
en la cual R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b).

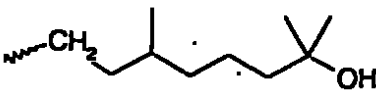
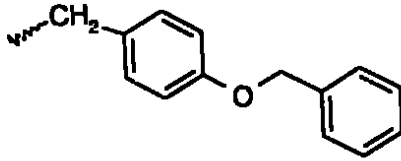
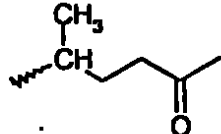
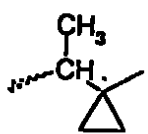
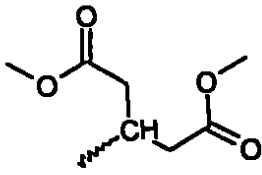
	R ₂	R ₃	Sa	LC B _{1a} (min)	LC B _{1b} (min)
A.18	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	TBDMS	9,87	-
A.19	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	5,47	-
A.20	H	PhCH ₂	TBDMS	10,03	-
A.21	H	PhCH ₂	H	5,92	-
A.22	CH ₃	PhCH ₂	H	6,72	6,13
A.23	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	5,57	-
A.24	CH ₃	propargilo	H	6,67	6,14
A.25	CH ₃	C ₂ H ₅ OCOCH ₂	H	7,74	7,15
A.26	CH ₃	CH ₃ OCOCH ₂	H	7,63	7,09
A.27	CH ₃	4-F-PhCH ₂	H	7,10	6,56
A.28	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OCOCH ₂	H	8,81	-
A.29	C ₂ H ₅	alilo	H	6,00	5,51
A.30	C ₃ H ₇ (n)	propargilo	H	8,94	8,40
A.31	C ₃ H ₇ (n)	C ₂ H ₅	H	5,98	-
A.32	C ₃ H ₇ (n)	C ₂ H ₅ OCOCH ₂	H	9,82	9,34
A.33	-(CH ₂) ₄		H	6,88	6,38
A.34	-(CH ₂) ₃		H	5,11	4,75

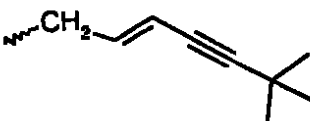
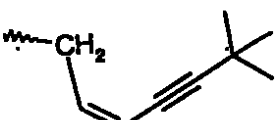
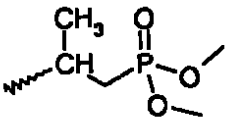
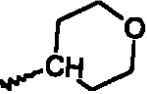
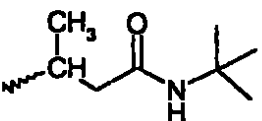
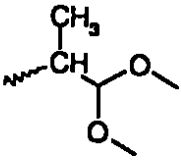
Tabla 1: Compuestos de fórmula (I) en los cuales R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₂ es hidrógeno.

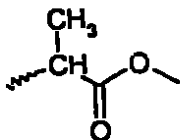
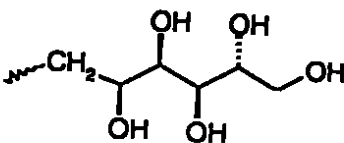
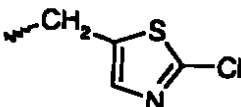
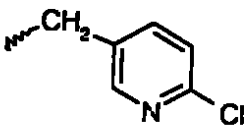
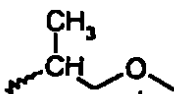
N°	R ₃	Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
1.001			
1.002	(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)metil		
1003	(3-nitrofenil)metilo		
1.004	(4-dimetilaminofenil)metilo		
1.005	(3-bromofenil)metilo		
1.006	(2-nitro-5-hidroxi-fenil)metilo		
1.007	2-fenil-n-propilo		
1.008	3-piridil-metilo		
1.009	(2,4-dimetilfenil)metilo		
1.010	(3-fluorfenil)metilo		
1.011			
1.012			

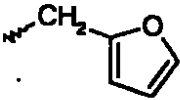
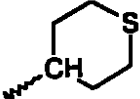
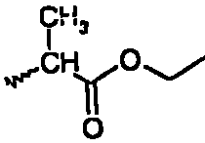
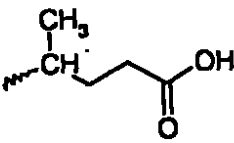
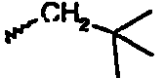
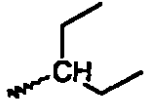
1.013			
1.014	(3,4-metilendioxi-6-nitrofenil)metilo		
1.015			
1.016	(2-hidroxi-5-metoxifenil)metilo		
1.017	(2-hidroxi-4-metoxifenil)metilo		
1.018	(2,3-dihidroxifenil)metilo		
1.019	(2-hidroxi-5-nitrofenil)metilo		
1.020			
1.021	dec-4-en-1-ilo		
1.022	(3-[4-metoxifenoksi]-fenil)metilo		
1.023			
1.024	3-fenil-n-propilo		
1.025	4-piridil-metilo		

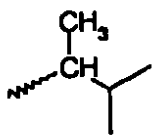
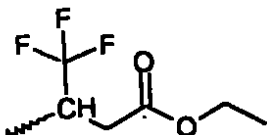
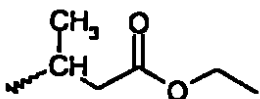
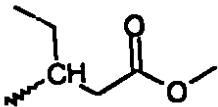
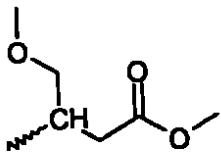
1.026			
1.027	etilo		
1.028	n-butilo	2,48	2,32
1.029			
1.030	(2-bromofenil)metilo		
1.031			
1.032			
1.033	(4-n-propoxifenil)metilo		
1.034			
1.035	(2-cloro-4-hidroxi)fenil)metilo		
1.036	ciclododecilo		
1.037	1-metil-n-butilo		
1.038	4-hidroxi-1-metil-n-butilo		

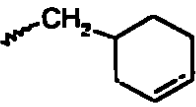
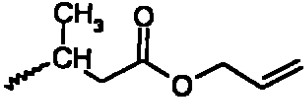
1.039	1-metil-n-propilo		
1.040			
1.041	(4-ter-butil-fenil)metilo		
1.042	3-fenil-n-butilo		
1.043			
1.044	-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ -fenilo	2,70	-
1.045	-CH ₂ -C(=O)-metilo	2,40	2,23
1.046	-CH ₂ -C(=O)-etilo	2,44	2,35
1.047			
1.048			
1.049			

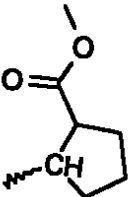
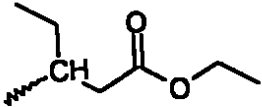
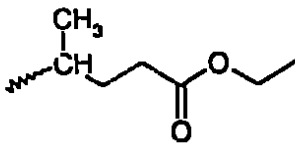
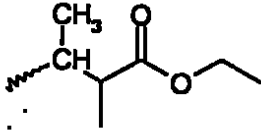
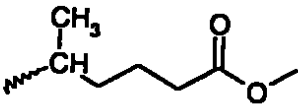
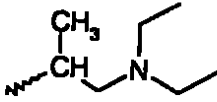
1.050			
1.051			
1.052			
1.053			
1.054	1,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo		
1.055	ciclobutilo		
1.056			
1.057			
1.058	-CH ₂ C(=O)-O-isopropilo		

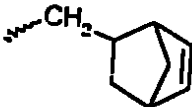
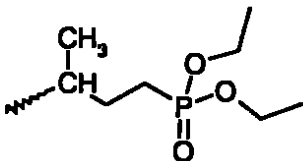
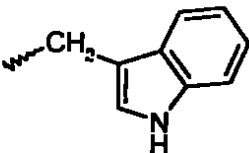
1.059	-CH ₂ C(=O)-O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃		
1.060	-CH ₂ C(=O)-O-ter-butilo	2,61	2,48
1.061	-CH ₂ C(=O)NH ₂	2,19	-
1.062			
1.063			
1.064	propargilo		
1.065	2-cloroalilo		
1.066	3,3-dicloroalilo		
1.067			
1.068			
1.069			

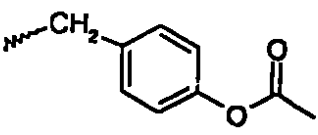
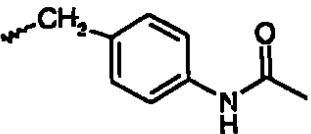
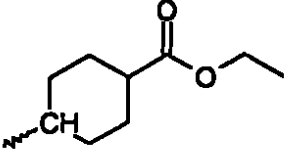
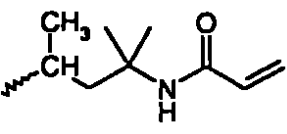
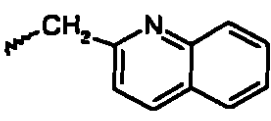
1.070		5,45	5,07
1.071	1-ciclopropil-etilo		
1.072			
			
1.073			
			
1.074			
			
1.075			
			
1.076			
			

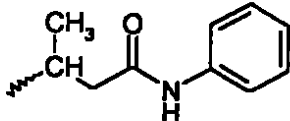
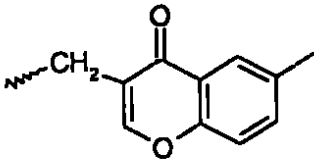
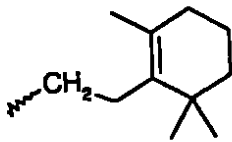
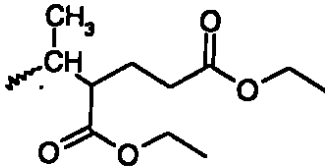
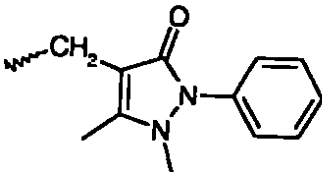
1.077			
1.078			
1.079	3-metilciclopentil		
1.080			
1.081			
1.082			
1.083	(pentafluorfenil)metilo		
1.084	(2,3,5-triclorofenil)metilo		

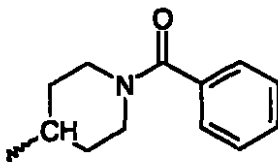
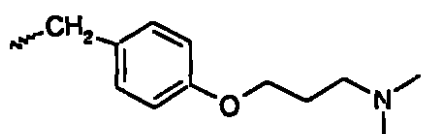
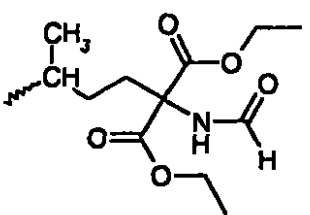
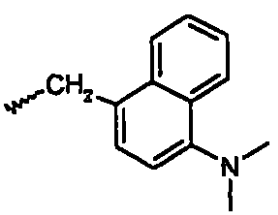
1.085	(2,3,6-triclorofenil)metilo		
1.086	(2,3,4-trifluorfenil)metilo	2,60	2,48
1.087	(2,6-diclorofenil)metilo	2,70	-
1.088	(2,3-diclorofenil)metilo	2,70	-
1.089	(2-hidroxi-3,5-diclorofenil)metilo		-
1.090	(2-cloro-6-fluorfenil)metilo		
1.091	(2-cloro-6-nitrofenil)metilo		
1.092	(3-cloro-4-nitrofenil)metilo		
1.093	(2-cloro-5-nitrofenil)metilo		
1.094	(2,6-difluorfenil)metilo	2.50	2,44
1.095	(2,3-difluorfenil)metilo	2.60	-
1.096	(2-hidroxi-5-bromofenil)metilo		
1.097	(2-hidroxi-5-clorofenil)metilo		
1.098	(3-nitro-4-hidroxifenil)metilo		
1.099	(3-hidroxi-4-nitro-fenil)metilo		
1.100	(3-hidroxi-fenil)metilo		
1.101	(2-hidroxifenil)metilo		
1.102	(2,5-dihidroxifenil)metilo		
1.103	3-trifluormetilciclohexilo		
1.104			
1.105			

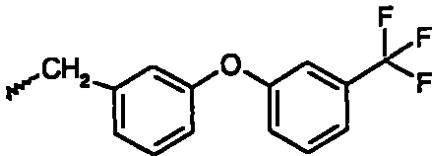
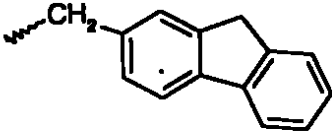
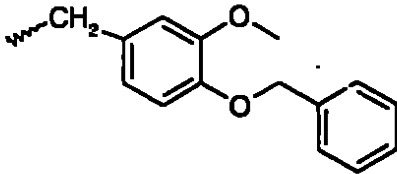
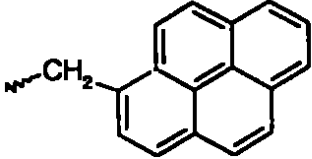
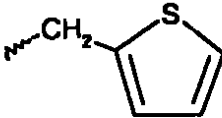
1.106	 <chem>COC(=O)C1CCCC1</chem>		
1.107	2-metoxiciclohexilo		
1.108	 <chem>CCOC(=O)CC(C)CC</chem>		
1.109	 <chem>CCOC(=O)CC(C)CC</chem>		
1.110	 <chem>CCOC(=O)CC(C)CC</chem>		
1.111	 <chem>COC(=O)CC(C)CC</chem>		
1.112	 <chem>CCN(CC)CC(C)CC</chem>		

1.113	(2-trifluormetilfenil)metilo		
1.114	(3-trifluormetoxifenil)metilo	2,70	2,65
1.115	(3-cianofenil)metilo		
1.116	(2,3-metilendioxifenil)metilo		
1.117	(2-metoksi-5-bromo-fenil)metilo		
1.118	(3-bromo-4-idroxi-5-metoksi-fenil)metilo		
1.119	(2-nitro-3-metoxifenil)metilo		
1.120	(4-metoxifenil)metilo		
1.121	(3-idroxi-4-metoxifenil)metilo		
1.122			
1.123	2-etil-hexilo		
1.124			
1.125	(3,5-bis(trifluormetil)-fenil)metilo		
1.126	(3-pentafluoretoxifenil)metilo		
1.127			

1.128			
1.129	(3-bromo-4,6-dimetoxifenil)metilo		
1.130	(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)metilo		
1.131			
1.132	(2-nitro-4,5-dimetoxifenil)metilo		
1.133	2-benciloxietilo		
1.134	(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)metilo		
1.135	(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)metilo		
1.136			
1.137			
1.138			

1.139			
1.140	(2,4,6-trimetilfenil)metilo		
1.141	3,7-dimetilooct-6-en-1-ilo		
1.142	naft-1-ilo		
1.143	naft-2-ilo		
1.144			
1.145			
1.146			
1.147			

1.148			
1.149			
1.150			
1.151	n-dodecilo		
1.152	(3-[3,4-diclorofenoxi]-fenil)metilo		
1.053	(3-[4-clorofenoxi]-fenil)metilo		
1.154			

1.155			
1.156			
1.157			
1.158			
1.159		5,87	5,39
1.160	alilo		
1.161	2-hidroxietilo		
1.162	2-metil-n-propilo	2,40	2,28

1.163	n-pentilo	2,57	2,40
1.164	n-hexilo	2,56	2,53
1.165	n-heptilo	2,78	2,61
1.166	n-octilo	2,90	2,69
1.167	n-decilo	3,11	2,94
1.168	2-fenil-etilo	2,60	2,40
1.169	trimetilsilil-metilo	2,69	2,40
1.170	4-acetoksi-n-butilo	2,40	2,19
1.171	3,3,3-trifluor-n-propilo	.	
1.172	2-buten-1-ilo		
1.173	2-metil-prop-1-en-3-ilo	2,50	2,36
1.174	3-metil-but-2-en-1-ilo		
1.175	2-penten-1-ilo		
1.176	3-metoxycarbonil-(E)-2-propen-1-ilo		
1.177	3-etoxycarbonil-E-2-propen-1-ilo		
1.178	2-metoxycarbonil-1-propen-3-ilo		
1.179	2-etoxycarbonil-1-propen-3-ilo		
1.180	2-bromo-prop-2-en-1-ilo	2,50	2,36
1.181	2-ter-butoxycarbonil-1-propen-3-ilo		
1.182	(E)-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ilo	2,90	2,82
1.183	isobutenil-oxycarbonil-metilo	2,57	-
1.184	ciclohexil-oxycarbonil-metilo	2,73	-
1.185	bencil-oxycarbonil-metilo		
1.186	fenoxietil-oxycarbonil-metilo		
1.187	p-nitrofenil-oxycarbonil-metilo		
1.188	(n-butoxycarbonilmetoksi)-carbonil-metilo	2,69	-
1.189	(o-clorofenil)-aminocarbonil-metilo	2,60	-

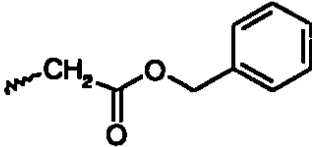
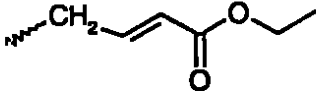
1.190	(3,5-diclorofenil)-aminocarbonil-metilo		
1.191	(2-trifluormetil-4-nitro-fenil)-aminocarbonil-metilo	2,70	-
1.192	(4-metilfenil)-metilo		
1.193	(3-metilfenil)-metilo		
1.194	(2-metilfenil)-metilo		
1.195	(2-fluorfenil)-metilo		
1.196	(4-cianofenil)-metilo	2,50	-
1.197	(2-cianofenil)-metilo	2,40	2,36
1.198	(3,5-dimetilfenil)-metilo		
1.199	(3-metoxifenil)-metilo		
1.200	(3-metil-2-fluorfenil)-metilo		
1.201	(4-clorofenil)-metilo		
1.202	(3-clorofenil)-metilo		
1.203	(2-clorofenil)-metilo		
1.204	(3,5-difluorfenil)-metilo		
1.205	(2,4-difluorfenil)-metilo		
1.206	(3,4-difluorfenil)-metilo		
1.207	(2,5-difluorfenil)-metilo		
1.208	(4-nitrofenil)-metilo		
1.209	(2-nitrofenil)-metilo		
1.210	2-naftil-metilo		
1.211	(3-cloro-2-fluorfenil)-metilo	2,70	2,53
1.212	(2-cloro-4-fluorfenil)-metilo		
1.213	(3,4,5-trifluorfenil)-metilo	2,60	-
1.214	(2,4,6-trifluorfenil)-metilo		
1.215	(2,4,5-trifluorfenil)-metilo	2,60	2,48
1.216	(2,3,5-trifluorfenil)-metilo	2,60	2,44

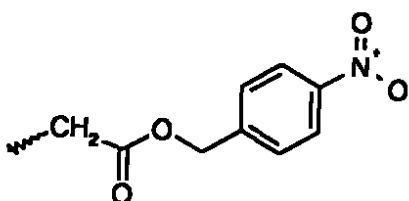
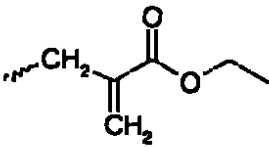
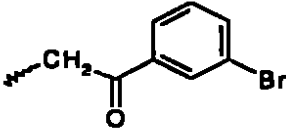
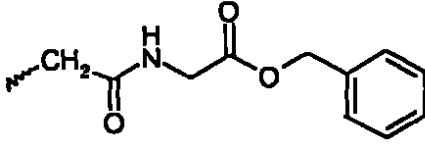
1.217	(4-metoxicarbonilfenil)-metilo		
1.218	(3-metoxicarbonilfenil)-metilo		
1.219	(4-difluormetoxifenil)-metilo		
1.220	(3-difluormetoxifenil)-metilo		
1.221	(2-difluormetoxifenil)-metilo		
1.222	(4-trifluormetilfenil)-metilo		
1.223	(3-trifluormetilfenil)-metilo	- - -	
1.224	(3,4-diclorofenil)-metilo	2,70	-
1.225	(2,5-diclorofenil)-metilo	2,70	-
1.226	(2-(metoxicarbonilmetil)-fenil)-metilo		
1.227	(2-metoksi-4-nitrofenil)-metilo		
1.228	bifenil-4-il-metil	3,60	-
1.229	bifenil-2-il-metil	3,50	-
1.230	(4-metilsulfonilfenil)-metilo		
1.231	(4-bromofenil)-metilo		
1.232	(4-trifluormetoxifenil)-metilo		
1.233	(2-fluor-4-trifluormetilfenil)-metilo	2,70	2,57
1.234	(4-fluor-2-trifluormetilfenil)-metilo		
1.235	(4-fluor-3-trifluormetilfenil)-metilo		
1.236	(5-fluor-2-trifluormetilfenil)-metilo	2,70	2,57
1.237	(2-fluor-5-trifluormetilfenil)-metilo	2,70	2,53
1.238	(2-fluor-3-trifluormetilfenil)-metilo		
1.239	(3-fluor-5-trifluormetilfenil)-metilo	2,70	2,57
1.240	(3-fluor-4-trifluormetilfenil)-metilo	2,70	2,57
1.241	(2-metoksi-4-metoxicarbonilfenil)-metilo		
1.242	(2-fluor-4-bromofenil)-metilo		
1.243	(5-fluor-2-bromofenil)-metilo	2,70	2,48

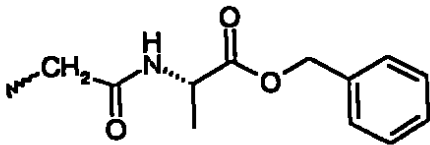
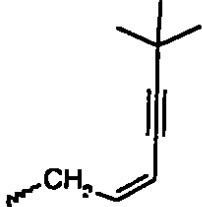
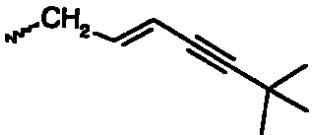
1.244	(2,3-dicloro-4-metoxifenil)-metilo		
1.245	(4-trifluormetiltio-fenil)-metilo		
1.246	(3-trifluormetiltio-fenil)-metilo		
1.247	(2-trifluormetiltio-fenil)-metilo		
1.248	(4-(o-cianofenil)-fenil)-metilo	3,50	-
1.249	(2-cloro-3-trifluormetilfenil)-metilo	2,70	2,61
1.250	(3,4-difluor-5-trifluorfenil)-metilo	2,70	-
1.251	(2-nitro-4,5-dimetoxifenil)-metilo		
1.252	(4-yodofenil)-metilo		
1.253	(3-yodofenil)-metilo		
1.254	(2-yodofenil)-metilo		
1.255	(2,4-bis(trifluormetil)-fenil)-metilo		
1.256	(3,5-dibromofenil)-metilo	2,80	2,65
1.257	5-bromo-tiofeno-2-il-metilo		
1.258	4-bromo-tiofeno-2-il-metilo		
1.259	10-undecen-1-ilo		
1.260	(4-isobutilfenil)-metilo		
1.261	(2-isopropiltiofenil)-metilo		
1.262	(4-isopropilfenil)-metilo		
1.262	(3-isopropilfenil)-metilo		
1.263	2-etil-n-butilo		
1.264	n-nonilo		
1.265	n-undecilo		
1.266	isopentilo		
1.267	(4-etilfenil)-metilo		
1.268	(1-metiltio-1-ciclopropil)-metilo		
1.269	3-metiltio-n-propilo		

1.270	(4-metiltiofenil)-metilo		
1.271	(2,5-dimetilfenil)-metilo		
1.272	(3-fluor-4-metilfenil)-metilo		
1.273	(5-metil-tien-2-ilo		
1.274	(3-metil-tien-2-ilo		
1.275	(4-metilfenil)-etilo		
1.276	(3,5-diclorofenil)-metilo		
1.277	(2,4-diclorofenil)-metilo		
1.278	1-metil-1H-pirrol-2-metilo		
1.279	(3-fluor-4-clorofenil)-metilo		
1.280	(4-fluorfenil)-metilo		
1.281	4-fluorfeniltio)-3-n-propilo		
1.282	ciclopropil-metilo		
1.283	ciclohexil-metilo		
1.284	2-piridil-metilo		
1.285	3-furil-metilo		
1.286	3-tienil-metilo		
1.287	2-tiazolil-metilo		
1.288	neopentilo		
1.289	isohexilo		
1.290	ter-butilo		
1.291	3-hidroxipropilo		

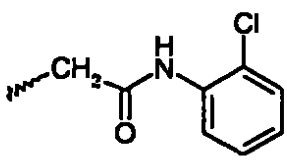
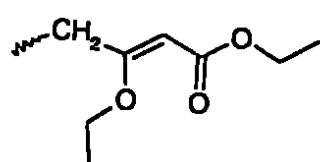
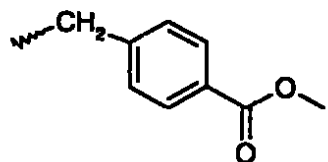
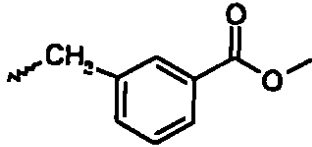
Tabla 2: Compuestos de fórmula (I) en los cuales R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₂ es metilo:

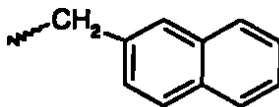
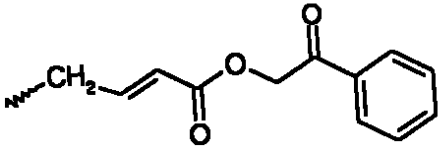
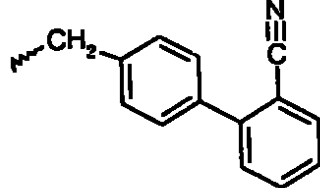
Nº	R ₃	Tiempo de retención (min.)	
		B1a	B1b
2.001	bencilo		
2.002	alilo		
2.003	-CH ₂ -C(=O)-O-etilo		
2.004	2-hidroxietilo		
2.005	-CH ₂ -C(=O)-O-metilo		
2.006	but-2-en-1-ilo		
2.007			
2.008	-CH ₂ -C(=O)-O-ter-butilo		
2.009	(4-fluor-2-trifluormetilfenil)metilo		
2.010	(4-fluor-3-trifluormetilfenil)metilo		
2.011	(3,4-difluorfenil)metilo		
1.012	isopropilo		
2.013	(3-trifluormetilfenil)metilo		
2.014			

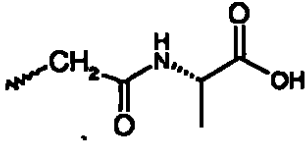
2.015	2-metilalilo		
2.016	-CH ₂ -C(=O)-OH		
2.017	-CH ₂ -C(=O)-NH ₂		
2.018			
2.019	(2-metilfenil)metilo		
2.020			
2.021			
2.022	etilo		
2.023			
2.024			

2.025			
2.026	(4-fenilfenil)metilo		
2.027			
			
2.028			
2.029	(4-ter-butilfenil)metilo		
2.030	(4-fluorfenil)metilo		
2.031	(4-bromofenil)metilo		
2.032	2-bromoalilo		
2.033	-CH ₂ -C(=O)-O-isopropilo		
2.034	-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₂ -O-CH ₃		
2.035	(2,3,4-trifluorfenil)metilo		
2.036	(2,4,5-trifluorfenil)metilo		
2.037	(2,3,6-trifluorfenil)metilo		

2.038	(3,5-dibromofenil)metilo		
2.039	(3-fluor-6-bromofenil)metilo		
2.040	(2,3-diclorofenil)metilo		
2.041	(2,6-diclorofenil)metilo		
2.042	(2,5-diclorofenil)metilo		
2.043	(3,4-diclorofenil)metilo		
2.044	(2-fluor-3-cloro-fenil)metilo		
2.045	(2-cloro-4-fluor-fenil)metilo		
2.046	(2,5-difluorfenil)metilo		
2.047	(2,6-difluorfenil)metilo		
2.048	(2,3-difluorfenil)metilo		
2.049	(3,5-difluorfenil)metilo		
2.050	(2-bromofenil)metilo		
2.051	(2-clorofenil)metilo		
2.052	(2-fluorfenil)metilo		
2.053	(3-fluorfenil)metilo		
2.054	(4-yodofenil)metilo		
2.055	(2-yodofenil)metilo		
2.056	(4-nitrofenil)metilo		
2.057	(3-nitrofenil)metilo		
2.058	(3-trifluormetil-6-clorofenil)metilo		
2.059	(3-trifluormetil-5-fluorfenil)metilo		
2.060	(3,5-diclorofenil)metilo		
2.061	(2-trifluormetilfenil)metilo		
2.062	(3-trifluormetoxifenil)metilo		
2.063	(4-cianofenil)metilo		
2.064	(2-cianofenil)metilo		

2.065	(3-cianofenil)metilo		
2.066	(2,3-dicloro-4-metoxi-fenil)metilo		
2.067			
2.068	(4-difluormetoxifenil)metilo		
2.069	(2-fluor-3-metilfenil)metilo		
2.070			
2.071	(3,5-bis(trifluormetil)-fenil)metilo		
2.072	(2,4-bis(trifluormetil)-fenil)metilo		
2.073			
2.074			

2.075	(3,5-dimetilfenil)metilo		
2.076	(2-metoxi-4-metoxycarbonil-fenil)metilo		
2.077			
			
2.078			
			
2.079	(2-fenilfenil)metilo		
2.080	(4-fenilfenil)metilo		
2.081			
			
2.082	n-propilo		
2.083	isopropilo		
2.084	n-butilo		
2.085	n-pentilo		
2.086	n-hexilo		
2.087	n-heptilo		
2.088	n-octilo		
2.089	isobutilo		

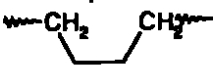
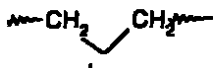
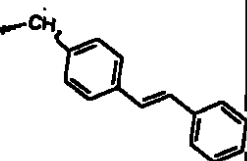
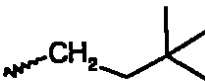
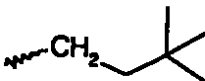
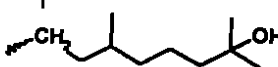
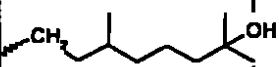
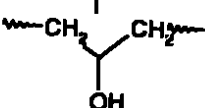
2.090	sec.-butilo		
2.091	ter-butilo		
2.092	isopentilo		
2.093	neopentilo		
2.094	isohexilo		
2.095			
2.096	(4-metilfenil)-metilo		
2.097	(3-metilfenil)-metilo		
2.098	(3-metoxifenil)-metilo		
2.099	(4-clorofenil)-metilo		
2.100	(3-clorofenil)-metilo		
2.101	(2,4-difluorfenil)-metilo		
2.102	(2-nitrofenil)-metilo		
2.103	(3,4,5-trifluorfenil)-metilo		
2.104	(2,4,6-trifluorfenil)-metilo		
2.105	(2,3,5-trifluorfenil)-metilo		
2.106	2-penten-1-ilo		
2.107	3,3-dimetil-alilo		
2.108	(3-difluormetoxifenil)-metilo		
2.109	(2-difluormetoxifenil)-metilo		
2.110	(4-trifluormetilfenil)-metilo		
2.111	(3-metoxicarbonilmetilfenil)-metilo		
2.112	(4-metilsulfonilfenil)-metilo		

2.113	(3-bromofenil)-metilo		
2.114	(4-trifluormetoxifenil)-metilo		
2.115	(2-fluor-4-trifluormetilfenil)-metilo		
2.116	(5-fluor-2-trifluormetilfenil)-metilo		
2.117	(2-fluor-5-trifluormetilfenil)-metilo		
2.118	(2-fluor-3-trifluormetilfenil)-metilo		
2.119	(3-fluor-4-trifluormetilfenil)-metilo		
2.120	(2,3,6-triclorofenil)-metilo		
2.121	pentafluorfenil-metilo		
2.122	(4-bromo-2-fluorfenil)-metilo		
2.123	(3-trifluormetiltiofenil)-metilo		
2.124	(4-trifluormetiltiofenil)-metilo		
2.125	(2-trifluormetiltiofenil)-metilo		
2.126	(3,4-difluor-5-trifluormetilfenil)-metilo		
2.127	(3-yodofenil)-metilo		
2.128	(5-bromo-tien-2-il)-metilo		
2.129	(4-bromo-tien-2-il)-metilo		
2.130	10-undecen-1-ilo		
2.131	(4-isobutilfenil)-metilo		
2.132	(2-isopropiltiofenil)-metilo		
2.133	(4-isopropilfenil)-metilo		
2.134	(3-isopropilfenil)-metilo		
2.135	2-etil-n-butilo		
2.136	4-decen-1-ilo		
2.137	n-nonilo		
2.138	n-decilo		
2.139	n-undecilo		

2.140	n-dodecilo		
2.141	(4-etilfenil)-metilo		
2.142	3-metiltio-n-propilo		
2.143	([4-metiltio]fenil)-metilo		
2.144	(2,4,6-trimetilfenil)-metilo		
2.145	(2,5-dimetilfenil)-metilo		
2.146	(2,4-dimetilfenil)-metilo		
2.147	(3-fluor-4-metilfenil)-metilo		
2.148	(5-metil-furan-2-il)-metilo		
2.149	(5-metil-tien-2-il)-metilo		
2.150	(4-metilfenil)-3-etilo		
2.151	(3-metil-tien-2-il)-metilo		
2.152	(2,3,5-triclorofenil)-metilo		
2.153	(2,3,6-triclorofenil)-metilo		
2.154	(2,4-diclorofenil)-metilo		
2.155	(3-fluor-4-clorofenil)-metilo		
2.156	(3,4-difluorfenil)-metilo		
2.157	Ciclopropilmetilo		
2.158	ciclohex-3-en-1-il-metilo		
2.159	ciclohexil-metilo		
2.160	ciclohexil-n-propilo		
2.161	fenil-3-n-propilo		
2.162	fenil-2-etilo		
2.163	2-piridil-metilo		
2.164	3-piridil-metilo		
2.165	2-furil-metilo		
2.166	3-furil-metilo		

2.167	4-piridil-metilo		
2.168	3-tienil-metilo		
2.169	2-tiazolil-metilo		
2.170	isobutenil-oxicarbonil-metilo		
2.171	ciclohexil-oxicarbonil-metilo		
2.172	n-butoxicarbonil-metoxicarbonil-metilo		
2.173	fenoxietil-oxicarbonil-metilo		
2.174	p-nitrofenil-oxicarbonil-metilo		
2.175	3-fenil-alilo		
2.176	3,5-diclorofenil-aminocarbonil-metilo		
2.177	2-(ter-butoxicarbonil)-alilo		
2.178	4-acetoxi-n-butilc		
2.179	2-trifluormetil-etilo		
2.180	trimetilsilil-metilo		
2.181	3,7-dimetilòct-6-en-1-ilo		
2.182	3-hidroxipropil		

Tabla 3: Compuestos de fórmula (I) donde R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b):

Nº	R ₂	R ₃	Tiempo de Retención (min.)	
			B1a	B1b
3.001	3-fenilalilo	3-fenilalilo		
3.002				
3.003				
3.004	3-fenil-n-propil	3-fenil-n-propil		
3.005	3,7-dimetiloct-6-en-1-ilo	3,7-dimetiloct-6-en-1-ilo		
3.006	etilo			
3.007	etilo	etilo		
3.008				
3.009				
3.010				

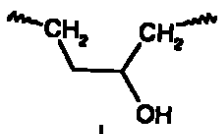
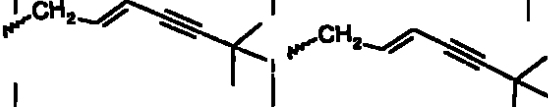
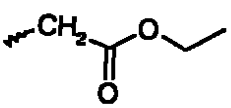
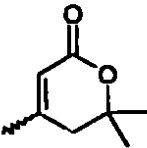
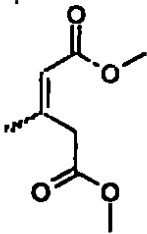
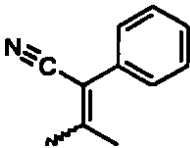
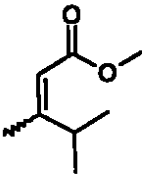
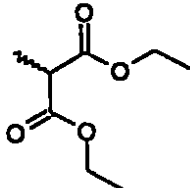
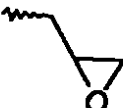
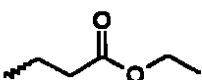
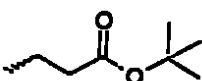
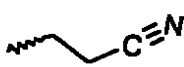
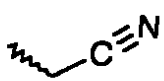
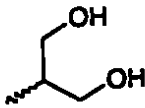
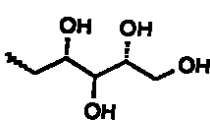
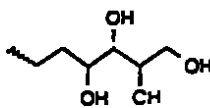
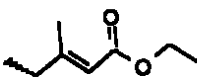
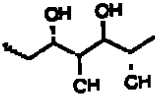
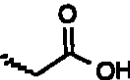
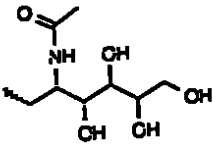
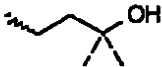
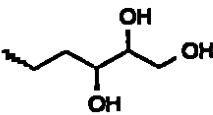
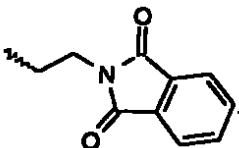
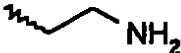
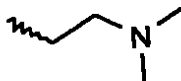
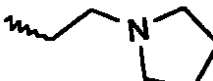
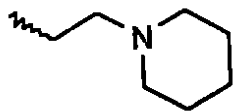
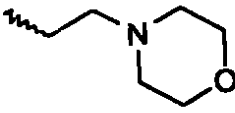
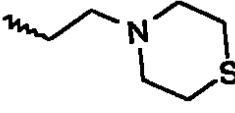
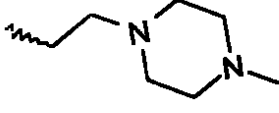
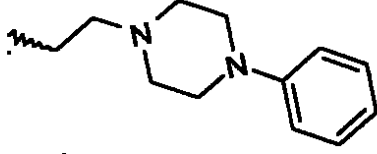
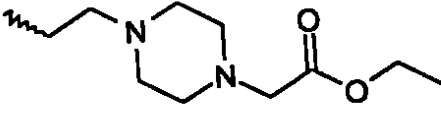
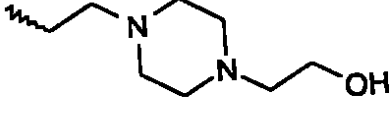
3.011				
3.012				
3.013	etilo	bencilo		
3.014	etilo	alilo		
3.015	etilo			
3.016	3-metil-n-butilo	3-metil-n-butilo		
3.017	3-fenil-n-butilo	3-fenil-n-butilo		
3.018	etilo	n-propilo		
3.019	etilo	isopropilo		
3.020	etilo	n-butilo		
3.021	etilo	pentilo		
3.022	etilo	hexilò		
3.023	etilo	heptilo		
3.024	etilo	n-octilo		
3.025	etilo	sec-butilo		
3.026	etilo	ter-butilo		
3.027	etilo	isopentilo		
3.028	etilo	neopentilo		
3.029	etilo	isohexilo		

Tabla 4: Compuestos de fórmula (I) donde R₁ es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b) y R₂ es hidrógeno:

Nº	R ₃	Tiempo de retención (min.)	
		B1a	B1b
4.001			
4.002			
4.003			
4.004			
4.005			
4.006			

4.007	 <chem>CCCC(=O)OCC</chem>		
4.008	 <chem>CCCC(=O)OC(C)(C)C</chem>		
4.009	 <chem>CCCC#N</chem>		
4.010	 <chem>CCCC#N</chem>		
4.011	 <chem>OC[C@H](CO)[C@H](CO)CO</chem>		
4.012	 <chem>OC[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)CO</chem>		
4.013	 <chem>OC[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)CO</chem>		
4.014	 <chem>CC(C)=CC(=O)OCC</chem>		

4.015	 <chem>CC(O)C(O)C(O)C</chem>		
4.016	 <chem>CCC(=O)O</chem>		
4.017	 <chem>CC(=O)N[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@@H](O)CO</chem>		
4.018	 <chem>CCC(C)(C)O</chem>		
4.019	 <chem>CCC(O)C(O)C(O)C</chem>		
4.020	 <chem>CCN1C(=O)c2ccccc2C1=O</chem>		
4.021	 <chem>CCCN</chem>		
4.022	 <chem>CCCN(C)C</chem>		
4.023	 <chem>CCCN1CCCC1</chem>		

4.024	 <chem>CC(=O)CCN1CCCC1</chem>		
4.025	 <chem>CC(=O)CCN1CCOCC1</chem>		
4.026	 <chem>CC(=O)CCN1CCSCC1</chem>		
4.027	 <chem>CC(=O)CCN1CCN(C)CC1</chem>		
4.028	 <chem>CC(=O)CCN1CCN(c2ccccc2)CC1</chem>		
4.029	 <chem>CCOC(=O)CCN1CCN(CC(=O)CC)CC1</chem>		
4.030	 <chem>OCCN1CCN(CC(=O)CC)CC1</chem>		
4.031			

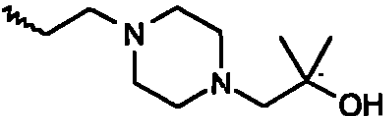
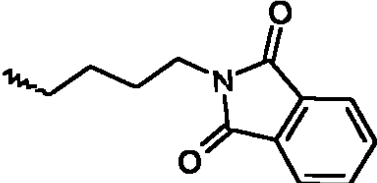
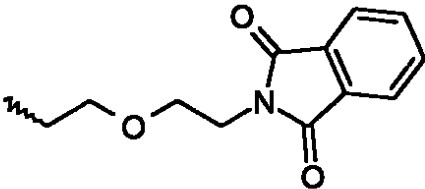
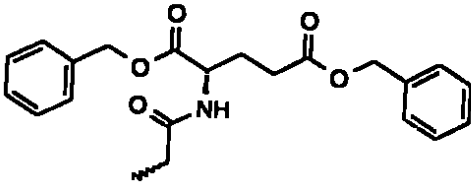
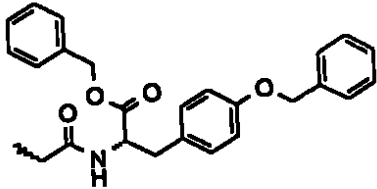
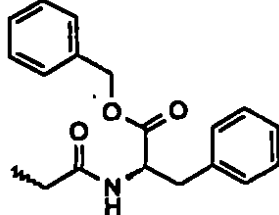
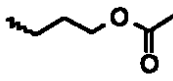
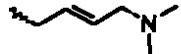
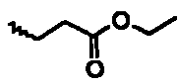
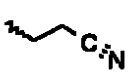
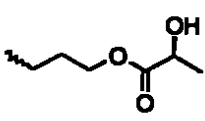
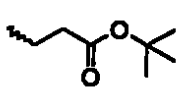
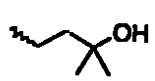
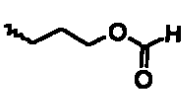
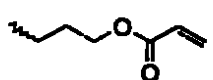
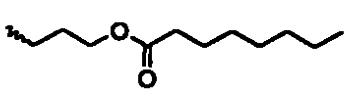
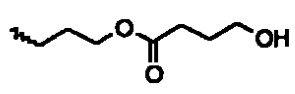
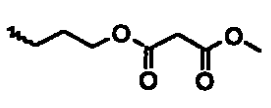
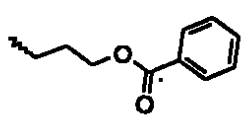
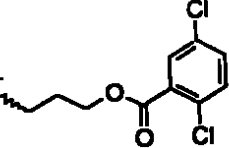
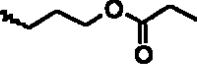
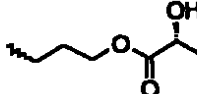
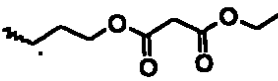
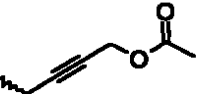
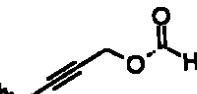
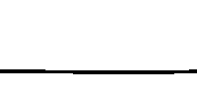
4.032			
4.033			
			

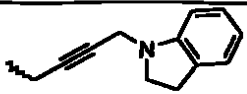
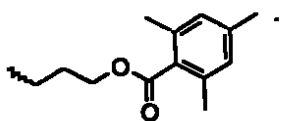
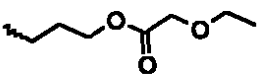
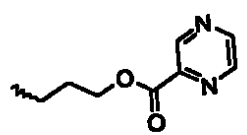
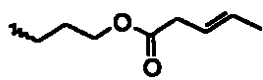
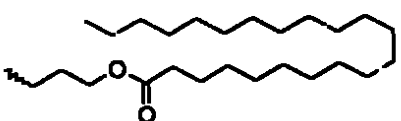
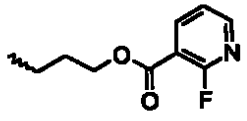
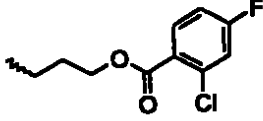
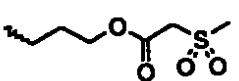
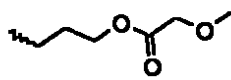
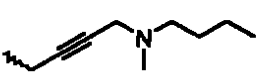
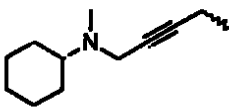
Tabla 5: Compuestos de fórmula (I) en los cuales R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₂ es metilo

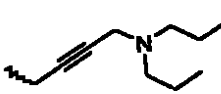
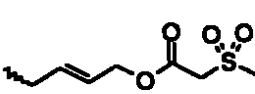
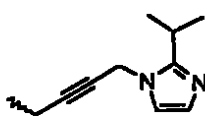
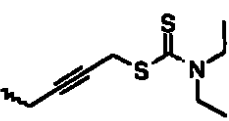
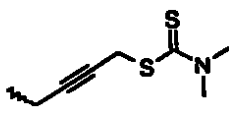
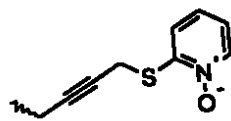
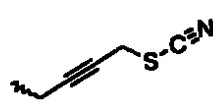
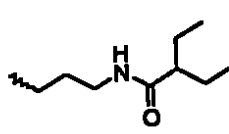
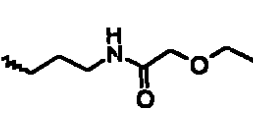
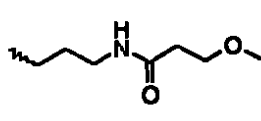
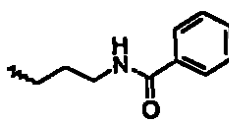
Nº	R ₃	Tiempo de retención (min.)	
		B1a	B1b
5.001	trifluormetilo		
5.002			
5.003	3,3-dicloroalilo		
5.004	2-cloroalilo		

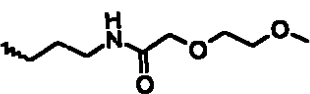
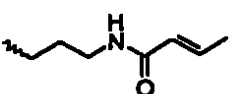
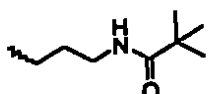
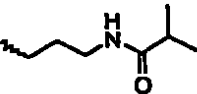
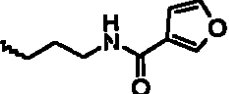
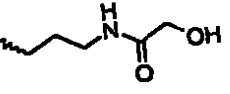
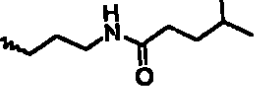
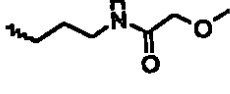
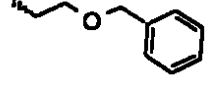
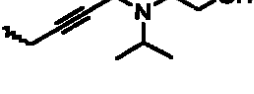
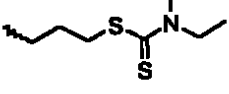
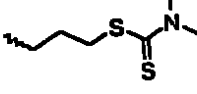
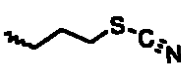
5.005			
5.006			
5.007	3-yodopropilo		
5.008	ciclobutilo		
5.009			
5.010			
5.011			
5.012			
5.013			
5.014			
5.015			
5.016			

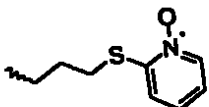
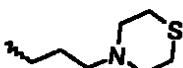
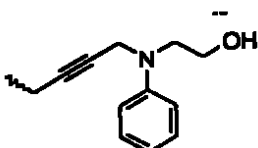
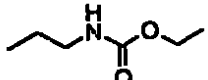
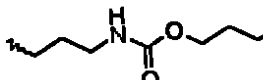
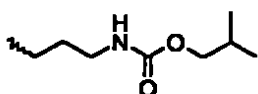
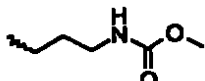
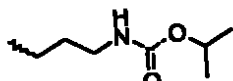
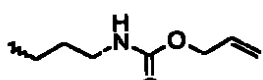
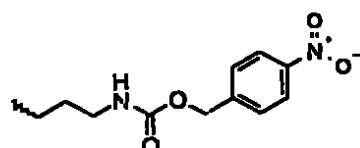
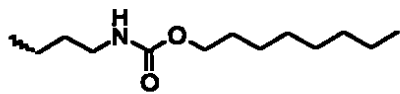
5.017			
5.018			
5.019			
5.020			
5.021			
5.022			
5.023			
5.024			
5.025			
5.026			
5.027			
5.028			
5.029			

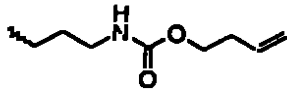
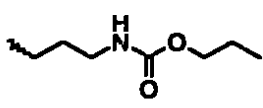
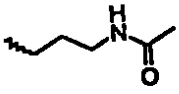
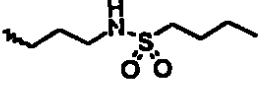
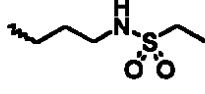
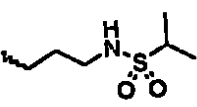
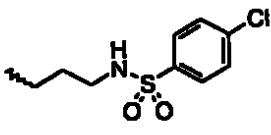
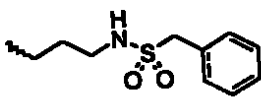
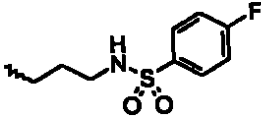
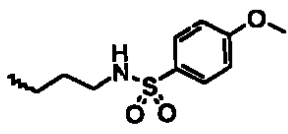
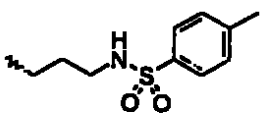
			
5.030			
5.031			
5.032			
5.033			
5.034			
5.035			
5.036			
5.037			
5.038			
5.039			
5.040			
5.041			
5.042			

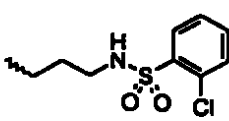
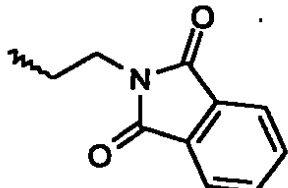
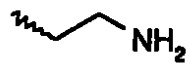
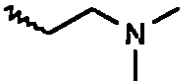
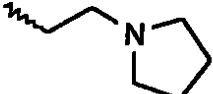
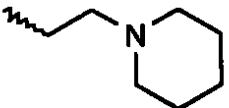
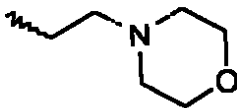
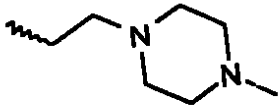
5.043			
5.044			
5.045			
5.046			
5.047			
5.048			
5.049			
5.050			
5.051			
5.052			
5.053			
5.054			
5.055			

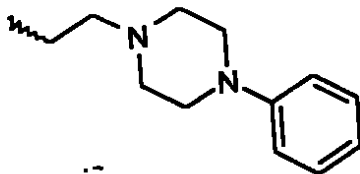
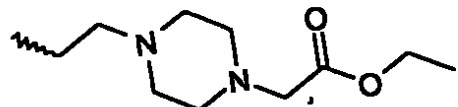
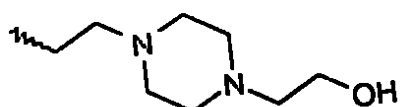
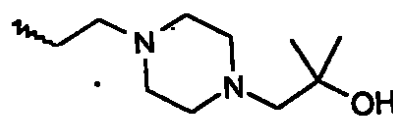
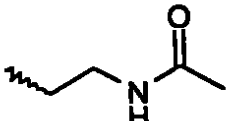
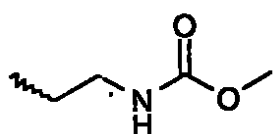
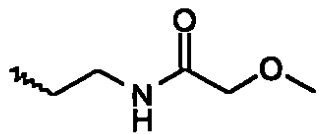
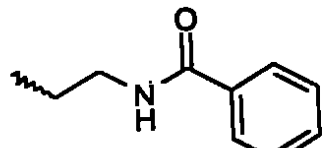
5.056			
5.057			
5.058			
5.059			
5.060			
5.061			
5.062			
5.063			
5.064			
5.065			
5.066			
5.067			
5.068			

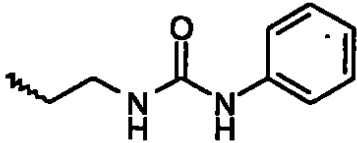
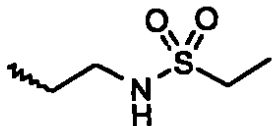
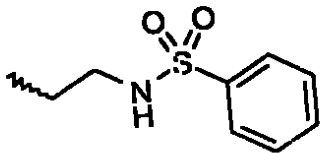
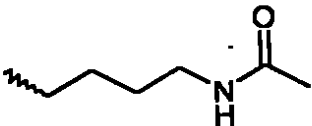
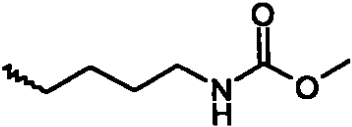
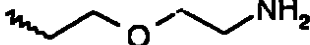
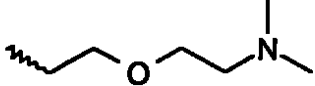
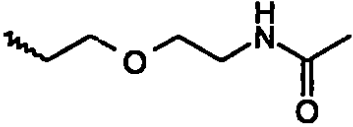
5.069	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.070	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.071	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.072	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.073	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.074	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.075	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.076	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.077	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.078	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.079	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
5.080	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		
	 <chem>COCCOC(=O)NCCCC</chem>		

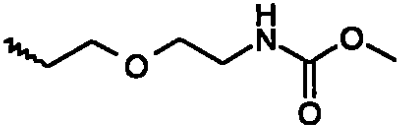
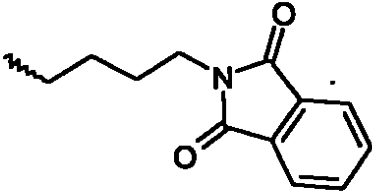
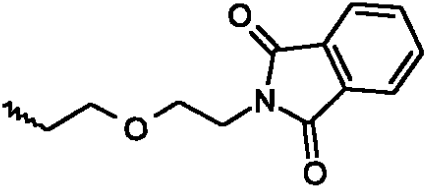
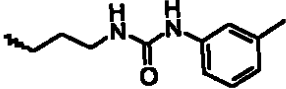
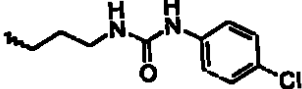
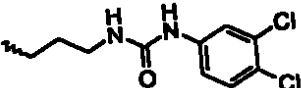
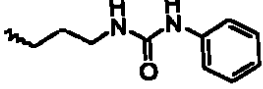
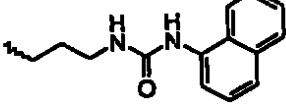
5.081			
5.082			
5.083			
5.084			
5.085			
5.086			
5.087			
5.088			
5.089			
5.090			
5.091			
5.092			

5.093			
5.094			
5.095			
5.096			
5.097			
5.098			
5.099			
5.100			
5.101			
5.102			
5.103			
5.104			

5.105	 <chem>CCCC(=O)Nc1cc(Cl)ccc1N1C=NC=N1</chem>		
5.106	 <chem>CCCC(=O)N1C(=O)c2ccccc21</chem>		
5.108	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccnnc1</chem>		
5.109	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccnnc1</chem>		
5.110	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccnnc1</chem>		
5.111	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccnnc1</chem>		
5.112	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccnnc1</chem>		
5.113	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccnnc1</chem>		

5.114	 <chem>CCCC1CN(CCN1c2ccccc2)CO</chem>		
5.115	 <chem>CCCC1CN(CCN1CC(=O)OCC)CO</chem>		
5.116	 <chem>CCCC1CN(CCN1CCO)CO</chem>		
5.117	 <chem>CCCC1CN(CCN1CC(C)(C)O)CO</chem>		
5.118	 <chem>CCCCNC(=O)C</chem>		
5.119	 <chem>CCCCNC(=O)OC</chem>		
5.120	 <chem>CCCCNC(=O)COC</chem>		
5.121	 <chem>CCCCNC(=O)c1ccccc1</chem>		

5.122	 <chem>CCCN(C(=O)Nc1ccccc1)C(=O)N</chem>		
5.123	 <chem>CCCN(S(=O)(=O)CC)C</chem>		
5.124	 <chem>CCCN(S(=O)(=O)c1ccccc1)C</chem>		
5.125	 <chem>CCCCCCN</chem>		
5.126	 <chem>CCCCCCN(C)C</chem>		
5.127	 <chem>CCCCCCNC(=O)C</chem>		
5.128	 <chem>CCCCCCNC(=O)OC</chem>		
5.129	 <chem>CCCOCCN</chem>		
5.130	 <chem>CCCOCCN(C)C</chem>		
5.131	 <chem>CCCOCCNC(=O)C</chem>		
5.132			

5.133	 <chem>COC(=O)NCCOCC</chem>		
5.134	 <chem>O=C1C(=O)N(CCCCO)C2=CC=CC=C12</chem>		
5.135	 <chem>O=C1C(=O)N(CCOCCO)C2=CC=CC=C12</chem>		
5.136	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)NCCCO)C=C1</chem>		
5.137	 <chem>ClC1=CC=C(NC(=O)NCCCO)C=C1</chem>		
5.138	 <chem>ClC1=CC(=C(NC(=O)NCCCO)C=C1Cl</chem>		
5.139	 <chem>c1ccccc1NC(=O)NCCCO</chem>		
5.140	 <chem>c1ccc2ccccc2c1NC(=O)NCCCO</chem>		

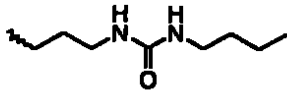
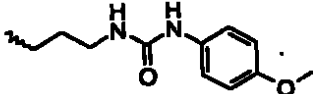
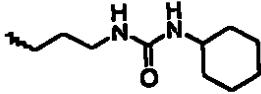
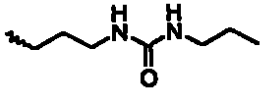
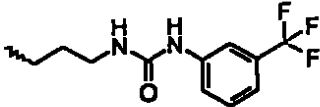
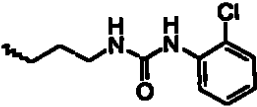
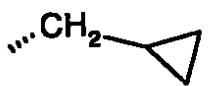
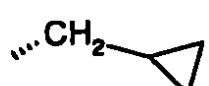
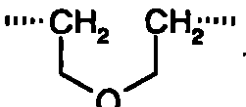
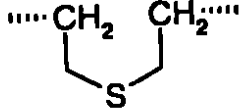
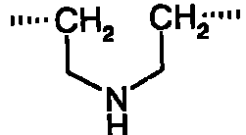
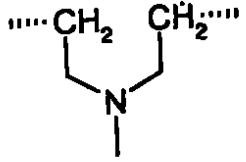
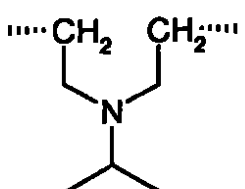
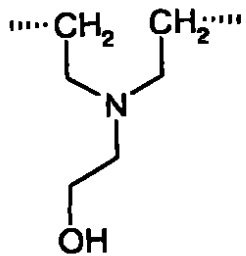
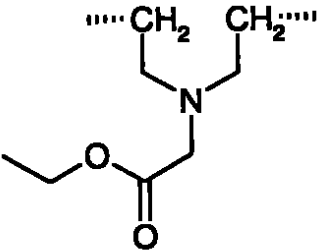
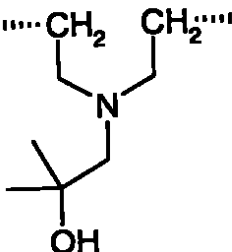
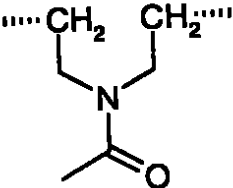
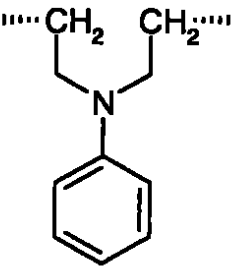
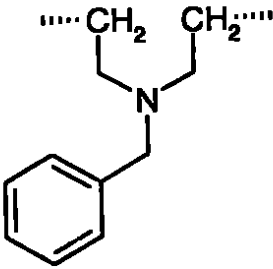
5.141	 <chem>CCCCNC(=O)NCCCC</chem>		
5.142	 <chem>CCCCNC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem>		
5.143	 <chem>CCCCNC(=O)N1CCCCC1</chem>		
5.144	 <chem>CCCCNC(=O)NCCCC</chem>		
5.145	 <chem>CCCCNC(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>		
5.146	 <chem>CCCCNC(=O)Nc1ccccc1Cl</chem>		

Tabla 6: Compuestos de fórmula (I) donde R₁ es sec-butilo (B1) o isopropilo (B1b)

Nº	R ₂	R ₃	Tiempo de retención (min.)	
			B1a	B1b
6.001			6,13	5,71
6.002				
6.003				
6.004				
6.005				
6.007				
6.008				

6.009			
6.010			
6.011			
6.012			

6.013			
-------	---	--	--

Ejemplos de Formulación para usar en la protección de cultivos (% = porciento en peso)

<u>Ejemplo F1: Concentrados Emulsionables</u>	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	40%	50%
Dodecilbencensulfonato de calcio	5%	8%	6%
Éter de polietilenglicol de aceite de ricino (36 mol de óxido de etileno)	5%	-	-
Eter de polietilenglicol de tributilfenol (30 mol de óxido de etileno)	-	12%	4%
ciclohexanona	-	15%	20%
mezcla de xileno	65%	25%	20%

Se mezcla conjuntamente el ingrediente activo finamente triturado y los aditivos y se obtiene un concentrado emulsionable, el cual por dilución con agua provee las emulsiones de la concentración deseada.

<u>Ejemplo F2: Soluciones</u>	a)	b)	c)	d)
Ingrediente activo	80%	10%	5%	95%
Eter monometílico de etilen glicol	20%	-	-	-
Polietilen glicol (PM 400)	70%	-	-	-

N-metil-2-pirrolidona	20%	20%	1%	5%
Aceite de coco epoxidado	-	-	-	1%
<u>Eteres de petróleo (rango de ebullición</u>				
160-190*)	-	-	94%	-

Se mezcla conjuntamente el ingrediente activo finamente triturado y los aditivos y se obtiene una solución apropiada para aplicación en forma microgotas.

<u>Ejemplo F3: Gránulos</u>	a)	b)	c)	d)
Ingrediente activo	5%	10%	8%	21%
Caolín	94%	-	79%	54%
Aceite silícico altamente dispersado	1%	-	13%	7%
Atapulgita	-	90%	-	18%

Se disuelve el ingrediente activo en diclorometano, se rocía la solución sobre la mezcla portadora, y se evapora el solvente *al vacío*.

<u>Ejemplo F4: Polvos Humectables</u>	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	50%	75%
Lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
Lauril sulfato de sodio	3%	-	5%
Diisobutilnaftalensulfonato de sodio	-	6%	10%
Eter de polietilenglicol de octilfenol (7-8 moles de óxido de etileno)	-	2%	-
Acido silícico altamente dispersado	5%	10%	10%
Caolín	62%	27%	-

Ejemplo F7: Gránulos Recubiertos

Ingrediente activo	3%
Polietilen glicol (PM 200)	3%
Caolín	94%

La aplicación uniforme del ingrediente activo finamente dividido sobre el caolín humedecido con polietilen glicol en una mezcladora provee gránulos recubiertos no pulverulentos.

Ejemplo F8: Concentrado en Suspensión

Ingrediente activo	40%
Etilen glicol	10%
Eter de polietilen glicol de nonifenol (15 mol de óxido de etileno)	6%
Lignosulfonato de sodio	10%
Carboximetilcelulosa	1%
Solución de formaldehído acuosa (37%)	0,2%
Emulsión oleosa en silicona acuosa (75%)	0,8%
Agua	32%

Se mezclan conjuntamente el ingrediente activo finamente triturado y los aditivos y se obtiene un concentrado de una suspensión que por dilución con agua provee suspensiones de la concentración deseada.

Ejemplos Biológicos:**Ejemplo B1: Acción contra Spodoptera littoralis**

Se rocían plantas de soja tiernas con una mezcla de rocío de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de ingrediente activo y, después que se seca el recubrimiento rociado, se introduce una población de 10 orugas de *Spodoptera littoralis* del primer estadio y luego se colocan en un recipiente de plástico. Tres días después se mide el porcentaje de reducción de la población, y el porcentaje de reducción en el deterioro producido por la alimentación (% de actividad), se determina comparando la cantidad de orugas muertas y el daño de alimentación sobre las plantas tratadas con respecto a las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben buena actividad en este ensayo. Por ejemplo, especialmente los compuestos A.2 A.4, A.9, A.10, A.12, A.13, A.14, A.19, A.21 a A.25 y A.28 tienen actividad de más de 90% en este ensayo.

Ejemplo B2: Acción Sistémica contra *Spodoptera littoralis*:

Se depositan plantas de maíz en la solución bajo ensayo. Seis días después, se cortan las hojas y se colocan en una placa petri sobre un papel filtro humedecido y se infestan con desde 12 a 15 larvas de *Spodoptera littoralis* en el estadio L₁. Cuatro días después, se determina el porcentaje de reducción de la población (% de actividad) comparando la cantidad de orugas muertas en las plantas tratadas con respecto a las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben buena actividad en el ensayo. Por ejemplo, especialmente los compuestos A.5, A.9, A.10, A.13, A.14, A.19, A.22 a A.25 y A.28 tienen una actividad de más del 90% en el ensayo.

Ejemplo B3: Acción contra *Heliothis virescens*

30-35 huevos de *Heliothis virescens* que tienen de 0 a 24 horas de vida se depositan sobre papel filtro que reposa en una placa petri sobre una capa de nutriente artificial. Luego se introducen con pipetas 0,8 ml de la solución de

ensayo sobre los papeles filtro. La evaluación se lleva a cabo después de 6 días. El porcentaje de reducción de la población (% de actividad) se determina comparando la cantidad de huevos muertos y larvas en los papeles filtro con respecto a los papeles filtro no tratados.

Los compuestos de las Tablas exhiben buena actividad en este ensayo. Por ejemplo, especialmente los compuestos A.2 y A.14 tienen una actividad de más de 90% en este ensayo.

Ejemplo B4: Acción contra orugas *Plutella xilostella*

Se rocían plantas tiernas de col con una emulsión acuosa en una mezcla de rocío que comprende 12,5 ppm de ingrediente activo y, después que se seca el recubrimiento rociado se introducen 10 orugas de *Plutella xilostella* en el primer estadio y luego se colocan en un recipiente de plástico. La evaluación se lleva a cabo 3 días después. El porcentaje de reducción de la población y el porcentaje de reducción del deterioro por alimentación (% de actividad) se determinan comparando la cantidad de orugas muertas y el deterioro de alimentación sobre las plantas tratadas con respecto a las plantas no tratadas.

Los compuestos de la Tabla 1 exhiben buena actividad contra *Plutella xilostella* en este ensayo. Por ejemplo, especialmente los compuestos A.2, A.4, A.5, A.9, A.10, A.12, A.13, A.14, A.19, A.21 a A.25 y A.28 tienen actividad de más de 90% en este ensayo.

Ejemplo B5: Acción contra *Diabrotica balteata*

Se rocían plantas de maíz con una mezcla en forma de rocío de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de ingrediente activo, y después que se seca el recubrimiento rociado, se introducen 10 larvas de *Diabrotica balteata* en el segundo estadio y luego se colocan en un recipiente de plástico. Seis días

después, se determina el porcentaje de reducción de la población (% de actividad) comparando la cantidad de larvas muertas en las plantas tratadas con respecto a las de las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben buena actividad en este ensayo. Por ejemplo, especialmente los compuestos A.2, A.4, A.9, A.10, A.13, A.14, A.19 y A.23 tienen una actividad de más de 90% en este ensayo.

Ejemplo B6: Acción contra *Tetranychus urticae*

Se poblaron plantas tiernas de habichuela con una población mixta de *Tetranychus urticae* y se rociaron 1 día más tarde con una mezcla de rocío de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de ingrediente activo, se incubaron durante 6 días a 25°C y luego se evaluaron. El porcentaje de reducción de la población (% de actividad) se determinó comparando la cantidad de huevos muertos, las larvas y adultos en las plantas tratadas con respecto a las plantas no tratadas.

Los compuestos de las Tablas exhiben buena actividad en este ensayo. Por ejemplo, especialmente los compuestos A.2, A.4, A.5, A.9, A.10, A.13, A.14, A.19, A.21 a A.25 y A.28 tienen actividad de más de 90% en este ensayo.

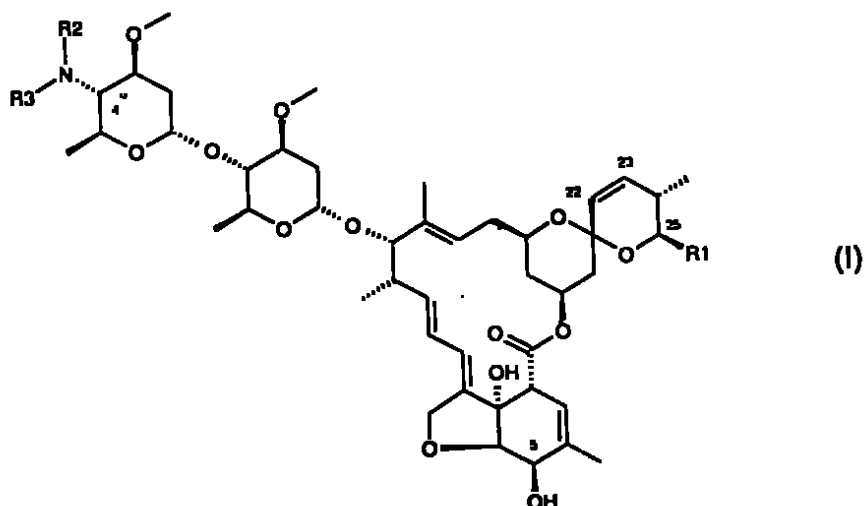
donde los sustituyentes de los radicales alquilo, alcoxi-alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenileno, cicloalquilo y cicloalquenilo mencionados están seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, halo-alquilo C₁-C₂, CN, SCN, NO₂, Si(alquilo C₁-C₁₂)₃, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ que está no sustituido o que está sustituido con desde uno a tres grupos metilo, norbornilenilo, cicloalquenilo C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido con desde uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, cicloalquiltio C₃-C₈, haloalquiltio C₁-C₁₂, alquilsulfinilo C₁-C₁₂, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₁₂, cicloalquilsulfonilo C₃-C₈, haloalquilsulfonilo C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfonilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), NH(hidroxi-alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)(hidroxi-alquilo C₁-C₆), N(fenil)(hidroxialquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=X)ZR₅, -O-C(=X)R₆, -O-C(=X)N(R₆)R₆, -NHC(=X)R₆, -NHC(=X)OR₆, -NHC(=X)SR₆, -NHC(=X)N(R₆)R₆, -S-C(=S)R₆, -NHS(O)₂-R₆, -P(=O)(Oalquilo C₁-C₆)₂;

arilo, heterociclilo, ariloxi, ariltio, heterocicliloxi; y arilo, heterociclilo, ariloxi, ariltio y heterocicliloxi que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a penta-sustituídos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, =O, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, haloalquiltio C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilamino-alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, Si(alquilo C₁-C₁₂)₃, metilendioxi, -C(=X)R₅, -O-C(=X)R₆, -CH₂-C(=O)R₅, -CH₂-O-C(=O)R₆, -NH-C(=X)R₆, -S-C(=S)R₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₂), -N(alquilo C₁-C₁₂)₂, alquilsulfinilo C₁-C₆, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₈, haloalquilsulfonilo C₁-C₆ y halocicloalquilsulfonilo C₃-C₈:

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de fórmula



en la cual en la posición 4" tiene la configuración (S) y en la cual

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈; o alquenilo C₂-C₁₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido o alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido;

R₃ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ mono- a penta-sustituido, alcoxi C₁-C₁₂-alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido; cicloalquenilo C₄-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono- a penta-sustituido; o

R₂ y R₃ conjuntamente son un puente alquileno de tres a siete miembros alquenileno de cuatro a siete miembros en cada uno de los cuales un grupo CH₂ puede haber sido reemplazado con O, S o NR₄;

fenilo no sustituido, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alcoxi C₁-C₆, fenil-alquenilo C₂-C₆, fenil-alquinilo C₂-C₆; fenilo, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, fenil-alcoxi C₁-C₆, fenil-alquenilo C₂-C₆ y fenil-alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está sustituido en el anillo fenilo con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre nitro, ciano, halógeno, alcoxi C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂ y haloalcoxi C₁-C₁₂;

X es O o S;

Z es un enlace, O, NR₈ o S;

R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, bencilo o -C(=O)-R₅;

R₅ es H, OH, SH, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalquenilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, -C₁-C₆S(O)₂-R₉, alquilo C₁-C₆ que está mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados entre COOH, -C(=O)O-CH₂-fenilo, fenilo no sustituido o sustituido, bifenilo no sustituido o sustituido, donde los sustituyentes están seleccionados entre ciano, halógeno, nitro, trifluórometilo, trifluórometilo y benciloxi; arilo, heterociclilo, aril-alquilo C₁-C₁₂, ariloxi-alquilo C₁-C₁₂, -alquilo C₁-C₆-C(=O)-R₇, alquilo C₁-C₆-C(=O)-R₇; o arilo, heterociclilo, aril-alquilo C₁-C₁₂, ariloxi-alquilo C₁-C₁₂, cada uno de los cuales está sustituido en el anillo aromático con desde uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre halógeno, nitro, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;

R₆ es H, alquilo C₁-C₂₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, -C₁-C₆S(O)₂-R₉, arilo o fenil-alquilo C₁-C₆; donde los radicales fenilo y arilo pueden ser portadores de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre nitro, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆;

R_7 es H, OH, alquilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_8 -alcoxi C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , fenilo, fenoxi, benciloxi, NH_2 , NH (alquilo C_1-C_{12}), N (alquilo C_1-C_{12})₂, -NH-fenilo o -N(alquilo C_1-C_{12})-fenilo;

R_8 es H, alquilo C_1-C_{12} , fenilo o bencilo; y

R_9 es H, alquilo C_1-C_{12} , arilo, aril-alquilo C_1-C_{12} , o arilo o aril-alquilo C_1-C_{12} donde el radical arilo puede ser portador de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente uno del otro entre nitro, ciano, halógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_8 y haloalcoxi C_1-C_8 ;

y, cuando es apropiado, los isómeros E/Z, mezclas de los isómeros E/Z y/o tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fórmula (I) en forma libre.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, de la fórmula (I) donde R_1 es isopropilo o sec-butilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, de la fórmula (I) donde R_2 es alquilo C_1-C_8 .

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, de la fórmula (I) en la cual R_3 está no sustituido o está sustituido con alquilo C_1-C_{12} .

6. Una composición plaguicida que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal agroquímicamente utilizable, como ingrediente activo y por lo menos un auxiliar.

7. Un procedimiento para la preparación de una composición tal como se describió en la reivindicación 6, que comprende mezclar íntimamente la sustancia activa con el auxiliar o auxiliares.

8. Un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición plaguicida tal como se describió en la reivindicación 6 a las plagas en su hábitat.

9. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de la fórmula (I), en forma libre o, cuando es apropiado, en una forma de sal agroquímicamente utilizable para preparar una composición tal como la que se describe en la reivindicación 6.

p.: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only	
PCT/EP 0.2 / 0 9 3 1 5	
International Application No.	
20 AUG 2002	(20.08.2002)
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)	60084

Box No. I TITLE OF INVENTION	
4"-DEOXY-4"-(S)-AMINO AVERMECTIN DERIVATIVES	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	Telephone No. +41 61 323 11 11
Syngenta Participations AG Schwarzwaldallee 215 4058 Basel CH	Facsimile No. +41 61 323 50 44
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is:
TOBLER Hans, Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215 4058 Basel CH	☐ applicant only
	☒ applicant and inventor
	☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	Telephone No. +41 61 323 11 11
BASTIAN, Werner c/o Syngenta Participations AG Intellectual Property P. . Box CH-4002 Basel Switzerland	Facsimile No. +41 61 323 50 44
	Teleprinter No.
	Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Box No.V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a)

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)_____
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)_____

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagascar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ MW Malawi | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	International application: receiving Office
item (1) 28 August 2001 (28.08.01)	1598/01	CH		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present International application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Suppl. Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII(i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and being granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request : 4
 description (excluding sequence listing part) : 91
 claims : 4
 abstract : 1
 drawings : 0
 Sub-total number of sheets : 100

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form: see (b) below) : 0

Total number of sheets : 100

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

- (i) ☐ only (under Section 801(a)(i))
 (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carrier (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in § right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

Number of items

1. ☒ fee calculation sheet : 1
 2. ☒ original separate power of attorney : 1
 3. ☐ original general power of attorney :
 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 42789 : 1
 5. ☐ statement explaining lack of signature :
 6. ☒ priority document(s) identified in Box No VI as item(s): (1) : 1
 7. ☐ translation of international application into (language): :
 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) :
 (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under rule 13ter only (and not as part of the international application) :
 (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under rule 13ter :
 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column :
 10. ☐ other (specify) _____ :

Figure of the drawings which should accompany the abstract: —

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

In the name of the applicants
 The representative



ZWICKL, Markus, AV 42789

16.08.2002

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

20 AUG 2002 (20.08.02)

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

- ☐ received
☒ not received
☐ not received

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

Along Form PCT/RO/101

See Notes to the request form

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020738 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07H 19/01, A01N 43/90

(21) International Application Number: PCT/EP02/09315

(22) International Filing Date: 20 August 2002 (20.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 1598/01 28 August 2001 (28.08.2001) CH

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TOBLER, Hans [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basel (CH).

(74) Agent: BASTIAN, Werner; Syngenta Participations AG, Intellectual Property, P.O. Box, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

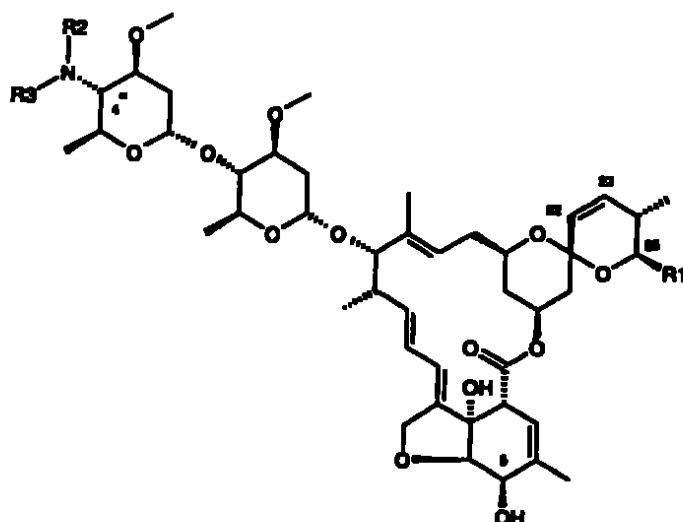
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4"-DEOXY-4"-(S)-AMINO AVERMECTIN DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: A description is given of compounds of the formula which in the 4"-position has the (S)-configuration and wherein R₁ is C₁-C₁₂alkyl, C₃-C₆cycloalkyl; or C₂-C₁₂alkenyl; R₂ is hydrogen, optionally substituted C₁-C₁₂alkyl or optionally substituted C₂-C₁₂alkenyl; R₃ is C₁-C₁₂alkyl, optionally substituted C₁-C₁₂alkyl, optionally substituted C₁-C₁₂alkoxy-C₁-C₁₂alkyl, optionally substituted C₃-C₁₂cycloalkyl, optionally substituted C₂-C₁₂alkenyl; optionally substituted C₄-C₁₂cycloalkenyl, optionally substituted C₂-C₁₂alkynyl; or R₂ and R₃ together are a three- to seven-membered alkylene or four-

to seven-membered alkenylene bridge in each of which a CH₂ group may have been replaced by O, S or NR₄; X is O or S; R₄ is C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₂-C₈alkenyl, C₂-C₈alkynyl, benzyl or C(=O)-R₅; R₅ is for example H, OH, SH, C₁-C₁₂alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl or C₁-C₁₂haloalkyl; and, where appropriate, E/Z isomers, mixtures of E/Z isomers and/or tautomers thereof, in each case in free form or in salt form; to a process for the preparation of, and to the use of, such compounds and isomers and tautomers thereof; to starting compounds for the preparation of compounds of formula (I); to pesticidal compositions in which the active ingredient has been selected from the compounds of formula (I) and tautomers thereof; and to a method of controlling pests using such compositions.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
Intellectual Property
Attn. Bastian, Werner
P.O. Box
CH-4002 Basel
SWITZERLANDNOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

18.08.2002

Date of mailing
(day/month/year)

18/10/2002

Applicant's or agent's file reference

60064

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 02/09315

International filing date
(day/month/year)

20/08/2002

Applicant

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

John De Bruijn

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 42.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 60064	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 09315	International filing date (day/month/year) 20/08/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/08/2001
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 39.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09315

148

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0089202	A	21-09-1983	US	4427663 A		24-01-1984
			AU	556527 B2		06-11-1986
			AU	1239383 A		22-09-1983
			DE	3363686 D1		03-07-1986
			EP	0089202 A1		21-09-1983
			JP	1914207 C		23-03-1995
			JP	6033273 B		02-05-1994
			JP	58167591 A		03-10-1983
			MX	9202896 A1		30-06-1992
			NZ	203492 A		09-05-1986
			ZA	8301784 A		31-10-1984
EP 0301806	A	01-02-1989	US	4874749 A		17-10-1989
			AU	2019888 A		08-06-1989
			DK	424388 A		01-02-1989
			EP	0301806 A2		01-02-1989
			JP	1042483 A		14-02-1989
			LV	5731 A4		20-04-1996
			NZ	225542 A		26-09-1990
			ZA	8805523 A		29-03-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09315

149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07H19/01 A01N43/90		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07H A01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 089 202 A (MERCK & CO INC) 21 September 1983 (1983-09-21) the whole document, in particular: page 6, lines 32,33; abstract	1-9
X	EP 0 301 806 A (MERCK & CO INC) 1 February 1989 (1989-02-01) page 3, lines 13-16; claim 1	1-3,5-9
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 October 2002		Date of mailing of the international search report 18/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fitz, W



Dr. Christian Weichsel
Senior Patent Attorney

Syngenta Participations AG
Intellectual Property
P.O. Box
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 323 88 84
Fax: +41 61 323 88 44

150

Europäisches Patentamt
D-80298 München

February 27, 2003

Your Ref:

Our Ref:
CW

Applicant's Reference: **60064**
International Application Number: **PCT/EP02/09315**
International Application for Invention entitled:
4"-DEOXY-4"-(S)-AMINO AVERMECTIN DERIVATIVES

Request for detailed Examination

Ladies and Gentlemen

We herewith request a **detailed Preliminary Examination Report** based on the application as filed.

Yours very truly
Syngenta Participations AG

Dr. Christian Weichsel
Professional Representative AV 42788

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 60064	
International application No. PCT/EP02/09315	International filing date (day/month/year) 20.08.2002	(Earliest) Priority date (day/month/year) 28.08.2001	
Title of invention 4'-DEOXY-4''-(S)-AMINO AVERMECTIN DERIVATIVES			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Syngenta Participations AG Schwarzwaldallee 215 4058 Basel CH		Telephone No.: +4161 323 11 11	
		Facsimile No.: +4161 323 50 44	
		Teleprinter No.:	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) TOBLER, Hans Syngenta Crop Protection AG Schwarzwaldallee 215 4058 Basel CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☐ agent ☒ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

Syngenta Participations AG
Intellectual Property
P.O. Box
CH-4002 Basel
Switzerland

Telephone No.:
+4161 323 11 11

Facsimile No.:
+4161 323 50 44

Teleprinter No.:

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This checkbox may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|----|---|---|--------|
| 1. | translation of international application | : | sheets |
| 2. | amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. | copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. | letter | : | sheets |
| 6. | other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): Request for detailed Examination |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any. | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

Ch Weichsel

27.02.2003

WEICHSEL, Christian, AV 42789

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for international preliminary examination

International application No. PCT/EP02/09315		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 60064		Date stamp of the IPEA	
Applicant Syngenta Participations AG			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.-
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)			
☐ cash			
☐ cheque			
☐ revenue stamps			
☐ postal money order			
☐ coupons			
☐ bank draft			
☐ other (specify):			
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA / EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of this IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2811 0232	
		Date: 27.02.2002	
		Name: Syngenta Crop Protection AG	
		Signature: Flavio Biondini Application Specialist	
		Signature: Franz Fels Patent Agent	

PATENT COOPERATION TREATY

155
VCA

VCA
12 Nov 03

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

To:																	
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG Intellectual Property P.O. Box CH-4002 Basel SUISSE																	
<table border="1"> <tr> <td colspan="3">RECEIVED AT INTELLECTUAL PROPERTY & LICENSING RT 8.0 BASEL</td> </tr> <tr> <td colspan="3">10. Nov. 2003</td> </tr> <tr> <td>ASSIGN</td> <td>APPL</td> <td>DATA</td> </tr> <tr> <td>REN</td> <td>INVOICE</td> <td>PS</td> </tr> <tr> <td>TS</td> <td>ARCHIVE</td> <td>CIRC</td> </tr> </table>			RECEIVED AT INTELLECTUAL PROPERTY & LICENSING RT 8.0 BASEL			10. Nov. 2003			ASSIGN	APPL	DATA	REN	INVOICE	PS	TS	ARCHIVE	CIRC
RECEIVED AT INTELLECTUAL PROPERTY & LICENSING RT 8.0 BASEL																	
10. Nov. 2003																	
ASSIGN	APPL	DATA															
REN	INVOICE	PS															
TS	ARCHIVE	CIRC															

Date of mailing (day/month/year)	07.11.2003
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference 60064	IMPORTANT NOTIFICATION
--	------------------------

International application No. PCT/EP02/09315	International filing date (day/month/year) 20.08.2002	Priority date (day/month/year) 28.08.2001
---	--	--

Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
- REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Janzing, M Tel. +31 70 340-4140 
---	---

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 60064	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP02/09315	International filing date (day/month/year) 20.08.2002	Priority date (day/month/year) 28.08.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07H19/01		
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 01.03.2003	Date of completion of this report 07.11.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Fitz, W Telephone No. +31 70 340-4359 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/09315

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-91 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/09315**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4
	No: Claims	1-3,5-9
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-9
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/09315

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 301 806 (MERCK & CO INC) 1 February 1989 (1989-02-01)

D2: EP-A-0 089 202 (MERCK & CO INC) 21 September 1983 (1983-09-21)

1.) The subject-matter of claims 1-3 and 5-9 is not new for the following reasons:

D1 discloses (see p.3, l.1-2 and l.15-16) α -configured (i.e. (S)-configured) 4'-deoxy-4'-N-methylamino avermectin Bla and α -configured 4'-deoxy-4'-N-methylamino avermectin Blb.

The subject-matter of claim 4 is considered as new because the available prior art documents do not disclose compounds of formula (I) of claim 1 wherein R2 is C1-C8 alkyl.

2.) Insofar as it is new, the subject-matter of claims 1-9 does not involve an inventive step for the following reasons:

Either of D1 and D2 can be considered as the closest prior art document.

2.1) When departing from D1:

D1 discloses the (S)-enantiomers of 4'-deoxy-4'-N-methylamino avermectin Bla and of 4'-deoxy-4'-N-methylamino avermectin Blb for use as agricultural insecticides (see p.2, l.6).

In the absence of a surprising effect or a special advantage of the compounds of the application over those of D1 the problem to be solved is considered to be the provision of further 4'-deoxy-4'-N-substituted aminoavermectins for use as insecticides.

The problem is solved by providing 4'-S-configured 4'-deoxy-4'-N-substituted aminoavermectins, some of which are already known from D1.

With respect to those claimed compounds, which are not known from D1, the following is noted: Another document, D2, discloses amino avermectins with various amino substituents in the form of their racemates (see claim 1) and their use as insecticides (p.15, l.29; p.17, l.22-33).

Thus, in view of the teachings of D2, varying the substituents at the amino group of the 4'-(S)-configured compounds of D1, has to be considered an obvious measure which the skilled practitioner would undertake within the framework of straightforward routine experimentation.

2.2) When departing from D2:

D2 discloses amino avermectins with various amino substituents in the form of their racemates (see claim 1), and their use as insecticides (p.15, l.29; p.17, l.22-33).

In the absence of a surprising effect or a special advantage of the compounds of the application over those of D1 the problem to be solved is considered to be the provision of further 4"-deoxy-4"-N-substituted aminoavermectins for use as insecticides.

The solution offered by the application, i.e. selecting the (S)-enantiomer, has to be considered an obvious measure which the skilled practitioner would undertake within the framework of straightforward routine experimentation.

Even if a surprising effect or a special advantage of the compounds of the application over those of D2 would be present (which does not appear to be the case here) then the subject-matter of the application would still not be inventive over D2 for the following reasons:

It is generally known to the man skilled in the art that, in physiologically active substances with an asymmetric carbon enabling them to occur in the form of a racemate of two or more enantiomers, one of the enantiomers often has e.g. a quantitatively greater effect/less toxicity/more specificity than the other or than the racemate.

If the aim were to develop agents with the same biological activity as the racemates known from D2, which are supposed to be e.g. more active/less toxic/more specific, the obvious first step- before any thought is given to synthesising structurally modified products- would be to produce the enantiomers in isolation and test whether one is superior to the racemate.

It is stressed that an enhanced effect cannot be presented as evidence of inventive step if it emerges from obvious tests.

Since, in the present case, test with the enantiomers were obvious in view of the task at hand, discovery of a beneficial effect of the (S)- enantiomer would still not involve an inventive step.

2.3) In conclusion, the skilled person, wishing to provide further 4"-deoxy-4"-N-substituted aminoavermectins for use as insecticides, when departing from either of D1 or D2 would arrive at the subject-matter of claims 1-9 in an obvious way.

Thus the subject-matter of claims 1-9 does not involve an inventive step.

3.) The subject-matter of claims 1-9 is considered as industrially applicable because the compounds are useful as insecticides.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property				
1.1 April 2003				
APPL	M/D	E/L	PS	Copy:

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
Intellectual Property
P.O. Box
CH-4002 Basel
SUISSE

RECEIVED AT INTELLECTUAL PROPERTY R&T 8.0 BASEL			
22 April 2003			
ASSIGN	APP	DATA	REN
PS	TS	ARCHIVE	CIRC

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

09/JUL/2003
60064
FELIX Franz

ROA
INTERNATIONAL
PCT/EP02/09315

Date of mailing
(day/month/year) **09.04.2003**

Applicant's or agent's file reference 60064	REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
---	--

International application No. PCT/EP02/09315	International filing date (day/month/year) 20/08/2002	Priority date (day/month/year) 28/08/2001
--	---	---

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07H18/01

Applicant
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain document cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: **28/12/2003**.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

 **European Patent Office - P.B. 5618 Patentlaan 2**
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized officer / Examiner
Fitz, W

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Lafitte-de Jong, S
Telephone No. +31 70 340 4827



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/09315**

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-91 as originally filed

Claims, No.:

1-9 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/09315**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|--------|---------|
| Novelty (N) | Claims | 1-3,5-9 |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-9 |
| Industrial applicability (IA) | Claims | |

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step
r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 301 806 (MERCK & CO INC) 1 February 1989 (1989-02-01)

D2: EP-A-0 089 202 (MERCK & CO INC) 21 September 1983 (1983-09-21)

1.) The subject-matter of claims 1-3 and 5-9 is not new for the following reasons:

D1 discloses (see p.3, I.1-2 and I.15-16) α -configured (i.e. (S)-configured) 4"-deoxy-4"-N-methylamino avermectin Bla and of 4"-deoxy-4"-N-methylamino avermectin Bla.

The applicant should be aware that disclaiming the two compounds is not an option because D1 cannot be regarded as an accidental disclosure but bears an impact on the remaining examination.

2.) Insofar as it is new, the subject-matter of claims 1-9 does not involve an inventive step for the following reasons:

Either of D1 and D2 can be considered as the closest prior art document.

When departing from D1:

D1 discloses the (S)-enantiomers of 4"-deoxy-4"-N-methylamino avermectin Bla and of 4"-deoxy-4"-N-methylamino avermectin Blb for use as agricultural insecticides (see p.2, I.6).

In the absence of a surprising effect or a special advantage of the compounds of the application over those of D1 the problem to be solved is considered to be the provision of further 4"-deoxy-4"-N-substituted aminoavermectins for use as insecticides.

D2 discloses amino avermectins with various amino substituents in the form of their racemates (see claim 1) and their use as insecticides (p.15, I.29; p.17, I.22-33).

Thus the solution offered by the application, i.e. varying the substituents at the amino group, has to be considered an obvious measure which the skilled practitioner would undertake within the framework of straightforward routine experimentation.

When departing from D2:

D2 discloses amino avermectins with various amino substituents in the form of their

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/09315

racemates (see claim 1), and their use as insecticides (p.15, l.29; p.17, l.22-33).

In the absence of a surprising effect or a special advantage of the compounds of the application over those of D1 the problem to be solved is considered to be the provision of further 4^a-deoxy-4^a-N-substituted aminoavermectins for use as insecticides.

The solution offered by the application, i.e. selecting the (S)-enantiomer, has to be considered an obvious measure which the skilled practitioner would undertake within the framework of straightforward routine experimentation.

In conclusion, the skilled person, wishing to provide further 4^a-deoxy-4^a-N-substituted aminoavermectins for use as insecticides, when departing from either of D1 or D2 would arrive at the subject-matter of claims 1-9.

Thus the subject-matter of claims 1-9 is obvious and does not involve an inventive step.

The applicant should also be aware of the following: even if a surprising effect or a special advantage of the compounds of the application over those of D2 would be present (which does not appear to be the case here) then the subject-matter of the application would still not be inventive over D2 for the following reasons:

It is generally known to the man skilled in the art that, in physiologically active substances with an asymmetric carbon enabling them to occur in the form of a racemate of two or more enantiomers, one of the enantiomers often has e.g. a quantitatively greater effect/less toxicity/more specificity than the other or than the racemate.

If the aim were to develop agents with the same biological activity as the racemates known from D2, which are supposed to be e.g. more active/less toxic/more specific, the obvious first step- before any thought is given to synthesising structurally modified products- would be to produce the enantiomers in isolation and test whether one is superior to the racemate.

It is stressed that an enhanced effect cannot be presented as evidence of inventive step if it emerges from obvious tests.

Since, in the present case, test with the enantiomers were obvious in view of the task at hand, discovery of a beneficial effect of the (S)- enantiomer would still not involve an inventive step.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.
- Descripción de la invención.
- Dibujos de ser estos pertinentes.
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

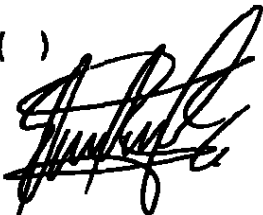
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.
- Representación gráfica del esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04021426 00000000

Folios: 165

Fecha: fecha (MM): 2004-03-09 16:11:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: EPOC DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Oficio N° 03499

ASUNTO:	Radicación N°	04-21426
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/09315
	Fecha inicio fase nacional	28/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- El folio 127 de la solicitud nacional no se encuentran. Favor aclarar.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 ABR. 2004.

202060

~~2/14/004~~