

146951

DESCRIPCIÓN

COMPUESTO HETEROCÍCLICO CONDENSADO LIGADO A HETEROCICLO O SU SAL, INSECTICIDA AGRÍCOLA Y HORTÍCOLA QUE COMPRENDE EL COMPUESTO Y MÉTODO PARA USAR EL INSECTICIDA

CAMPO TÉCNICO

[0001]

La presente invención se refiere a un insecticida agrícola y hortícola que comprende un compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo o una de sus sales como un ingrediente activo y un método para usar el insecticida.

ARTE PREVIO

[0002]

Se han examinado varios compuestos respecto de su potencial como insecticidas agrícolas y hortícolas y entre ellos, se han informado ciertos tipos de compuestos heterocíclicos condensados como útiles como insecticidas (por ejemplo, ver Literatura de patente 1 a 7). La literatura, sin embargo, no revela ningún compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo.

LISTA DE REFERENCIA

Literatura de patentes

[0003]

Literatura de patentes 1: JP-A 2009-280574

Literatura de patentes 2: JP-A 2010-275301

Literatura de patentes 3: JP-A 2011-79774

Literatura de patentes 4: JP-A 2012-131780

Literatura de patentes 5: WO 2012/086848

Literatura de patentes 6: WO 2013/018928

Literatura de patentes 7: WO 2015/121136

SÍNTESIS DE LA INVENCION

PROBLEMA TÉCNICO

[0004]

En la producción de cereales en los campos de agricultura, horticultura, y similares, el daño causado por las plagas de insectos, etc. aún sigue siendo inmenso y han emergido plagas de insectos resistentes a los insecticidas existentes. En tales circunstancias, se desea el desarrollo de nuevos insecticidas agrícolas y hortícolas.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

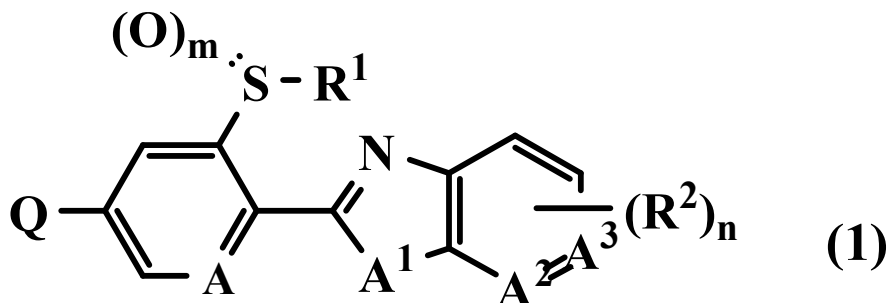
[0005]

Los presentes inventores realizaron una investigación extensiva para resolver los problemas antes descritos. Como resultado, los presentes inventores hallaron que un compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) o una de sus sales es muy eficaz para el control de plagas agrícolas y hortícolas y alcanzaron a completar la presente invención.

Es decir, la presente invención incluye lo siguiente.

[1] Un compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1):

[Quím. 1]



{en donde

R^1 representa (a1) un grupo alquilo (C_1-C_6),

R^2 representa

(b1) un átomo de halógeno;

(b2) un grupo ciano;

(b3) un grupo nitro;

(b4) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(b5) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6);

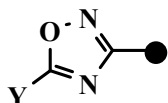
(b6) un grupo haloalquil (C_1-C_6)-tio;

(b7) un grupo haloalquil (C_1-C_6)-sulfinilo; o

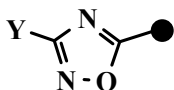
(b8) un grupo haloalquil (C_1-C_6)-sulfonilo,

Q representa cualquiera de los grupos representados por los siguientes Q-1 a Q-4:

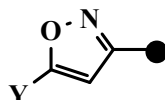
[Quím. 2]



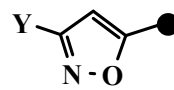
Q-1



Q-2



Q-3



Q-4

(en donde

Y representa

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c2) un átomo de halógeno;

(c3) un grupo ciano;

(c4) un grupo hidroxilo;

(c5) un grupo alquilo (C_1-C_6);

(c6) un grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

(c7) un grupo alcoxi (C_1-C_6);

(c8) un grupo alquenil (C_2-C_6)-oxi;

(c9) un grupo alquinil (C_2-C_6)-oxi;

(c10) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(c11) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6);

(c12) un grupo cianoalcoxi (C_1-C_6);

(c13) NR^4R^5 (en donde R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa (a) un átomo de hidrógeno;

(b) un grupo alquilo (C_1-C_6); (c) un grupo alquil (C_1-C_6)-carbonilo; o (d) un grupo alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo);

(c14) un grupo alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo;

(c15) un grupo NR^4R^5 carbonilo (en donde R^4 y R^5 son como se definieron con anterioridad); o

(c16) un grupo fenilo, y

un círculo sólido negro representa una posición de ligación),

A , A^2 y A^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa CH o un átomo de nitrógeno,

A^1 representa un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; o $N-R^3$ (en donde R^3 representa (d1) un grupo alquilo (C_1-C_6)),

m representa 0, 1 ó 2, y

n representa 1 ó 2}

o una de sus sales.

[2] El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo o la sal de acuerdo con el punto anterior [1], en donde

R^1 es (a1) un grupo alquilo (C_1-C_6),

R^2 es

(b4) un grupo haloalquilo (C_1-C_6) o

(b5) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6),

Q es $Q-1$ o $Q-2$,

Y es

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c5) un grupo alquilo (C_1-C_6);

(c6) un grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

(c10) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(c11) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6); o

(c16) un grupo fenilo,

A , A^2 y A^3 son átomos de nitrógeno,

A^1 es $N-R^3$ (en donde R^3 es como se definió con anterioridad),

m es 2, y

n es 1.

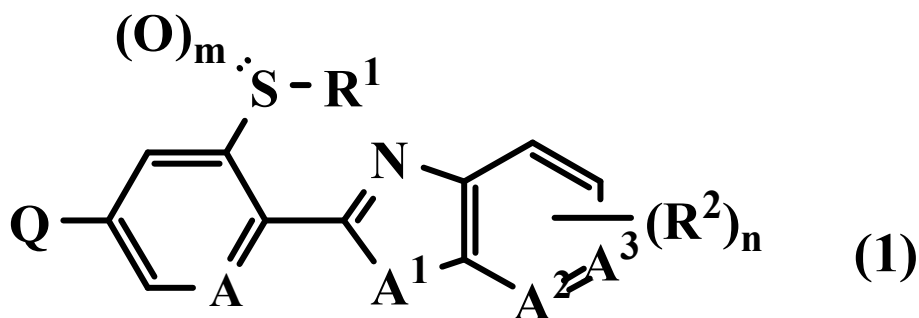
[3] Un insecticida agrícola y hortícola que comprende el compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo o la sal de acuerdo con el punto anterior [1] o [2] como un ingrediente activo.

[4] Un método para usar el insecticida agrícola y hortícola de acuerdo con el punto anterior [3], que comprende aplicar una cantidad eficaz del compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo o la sal de acuerdo con el punto anterior [1] o [2] a plantas o al suelo.

[5] Un agente de control de ectoparásitos animales que comprende el compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo o la sal de acuerdo con el punto anterior [1] o [2] como un ingrediente activo.

[6] Un compuesto heterocíclico condensado representado por la fórmula general (1):

[Quím. 3]



{en donde

R^1 representa (a1) un grupo alquilo (C_1-C_6),

R^2 representa

(b1) un átomo de halógeno;

(b2) un grupo ciano;

(b3) un grupo nitro;

(b4) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(b5) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6);

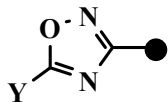
(b6) un grupo haloalquil (C_1-C_6)-tio;

(b7) un grupo haloalquil (C_1-C_6)-sulfinilo; o

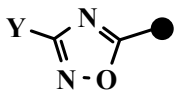
(b8) un grupo haloalquil (C_1-C_6)-sulfonilo,

Q representa cualquiera de los siguientes:

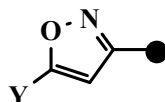
[Quím. 4]



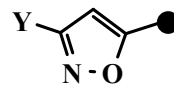
Q-1



Q-2



Q-3



Q-4

(en donde

Y representa

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c2) un átomo de halógeno;

(c3) un grupo ciano;

(c4) un grupo hidroxilo;

(c5) un grupo alquilo (C_1-C_6);

(c6) un grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

(c7) un grupo alcoxi (C_1-C_6);

(c8) un grupo alquenil (C_2-C_6)-oxi;

(c9) un grupo alquinil (C_2-C_6)-oxi;

(c10) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(c11) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6);

(c12) un grupo cianoalcoxi (C_1-C_6);

(c13) NR^4R^5 (en donde R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa (a) un átomo de hidrógeno;

(b) un grupo alquilo (C_1-C_6); (c) un grupo alquil (C_1-C_6)-carbonilo; o (d) un grupo alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo);

(c14) un grupo alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo;

(c15) un grupo NR^4R^5 carbonilo (en donde R^4 y R^5 son como se definieron con anterioridad); o

(c16) un grupo fenilo, y

un círculo sólido negro representa una posición de ligación),

A, A^2 y A^3 cada uno representa CH o un átomo de nitrógeno,

A^1 representa O, S o $N-R^3$ (en donde R^3 representa (d1) un grupo alquilo (C_1-C_6)),

m representa 0, 1 ó 2, y

n representa 1 ó 2}.

[7] El compuesto heterocíclico condensado de acuerdo con el punto anterior [6], en donde

R^1 representa (a1) un grupo alquilo (C_1-C_6),

R^2 representa

(b4) un grupo haloalquilo (C_1-C_6) o

(b5) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6),

Q representa Q-1 o Q-2,

Y representa

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c5) un grupo alquilo (C_1-C_6);

(c6) un grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

(c10) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(c11) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6); o

(c16) un grupo fenilo, y

A, A^2 y A^3 representan un átomo de nitrógeno,

A^1 representa $N-R^3$,

m representa 2, y

n representa 1.

[8] Un insecticida agrícola y hortícola que comprende el compuesto heterocíclico condensado de acuerdo con el punto anterior [6] o [7] como un ingrediente activo.

[9] Un método para usar un insecticida agrícola y hortícola, el método que comprende aplicar una cantidad eficaz del compuesto heterocíclico condensado de acuerdo con el punto anterior [6] o [7] a plantas o al suelo.

[10] Un agente de control de ectoparásitos animales que comprende una cantidad eficaz del compuesto heterocíclico condensado de acuerdo con el punto anterior [6] o [7] como un ingrediente activo.

EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

[0006]

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo de la presente invención o una de sus sales no es sólo muy eficaz como un insecticida agrícola y hortícola sino también es eficaz contra plagas que viven en animales no humanos que incluyen mascotas tales como perros y gatos y animales domésticos tales como vacas y ovejas.

DESCRIPCION DE LAS FORMAS DE REALIZACION

[0007]

En la definición del compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención o una de sus sales, "halo" se refiere a un "átomo de halógeno" y representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o un átomo de flúor.

[0008]

El "grupo alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo de ter-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo ter-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 2,3-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1,1,2-trimetil propilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo o similares.

[0009]

El "grupo cicloalquilo (C_3-C_6)" se refiere a un grupo alquilo cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un

grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o similares. El "grupo alcoxi (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo ter-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo ter-pentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo 2,3-dimetilpropiloxi, un grupo 1-etilpropiloxi, un grupo 1-metilbutiloxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo isohexiloxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropiloxi o similares. El "grupo alquenil (C_2-C_6)-oxi" se refiere a un grupo alqueniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo propeniloxi, un grupo buteniloxi, un grupo penteniloxi, un grupo hexeniloxi o similares. El "grupo alquinil (C_2-C_6)-oxi" se refiere a un grupo alquiniloxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo propiniloxi, un grupo butiniloxi, un grupo pentiniloxi, un grupo hexiniloxi o similares.

[0010]

El "grupo alquil (C_1-C_6)-tio" se refiere a un grupo alquiltio de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo ter-butiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo ter-pentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo 2,3-dimetilpropiltio, un grupo 1-etilpropiltio, un grupo 1-metilbutiltio, un grupo n-hexiltio, un grupo isohexiltio, un grupo 1,1,2-trimetilpropiltio o similares. El "grupo alquil (C_1-C_6)-sulfinilo" se refiere a un grupo alquilsulfinilo de cadena lineal o de cadena ramificada de

1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo, un grupo n-propilsulfinilo, un grupo isopropilsulfinilo, un grupo n-butilsulfinilo, un grupo sec-butilsulfinilo, un grupo terbutilsulfinilo, un grupo n-pentilsulfinilo, un grupo isopentilsulfinilo, un grupo ter-pentilsulfinilo, un grupo neopentilsulfinilo, un grupo 2,3-dimetilpropilsulfinilo, un grupo 1-etilpropilsulfinilo, un grupo 1-metilbutilsulfinilo, un grupo n-hexilsulfinilo, un grupo isohexilsulfinilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo o similares. El "grupo alquil (C_1-C_6)-sulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo terbutilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo ter-pentilsulfonilo, un grupo neopentilsulfonilo, un grupo 2,3-dimetilpropilsulfonilo, un grupo 1-etilpropilsulfonilo, un grupo 1-metilbutilsulfonilo, un grupo n-hexilsulfonilo, un grupo isohexilsulfonilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo o similares.

[0011]

El "grupo alquil (C_1-C_6)-carbonilo" se refiere a un grupo alquilcarbonilo que tiene un grupo alquilo (C_1-C_6), es decir, un grupo alquilcarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propanoílo, un grupo butanoílo, un grupo 2-metilpropanoílo, un grupo pentanoílo, un grupo 2-metilbutanoílo, un grupo 3-metilbutanoílo, un grupo pivaloílo, un grupo hexanoílo, un grupo ciclopropilcarbonilo o similares.

[0012]

El "grupo alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo" se refiere a un grupo alcoxycarbonilo que tiene un grupo alcoxi (C₁-C₆), es decir, un grupo alcoxycarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo n-propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo n-butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo ter-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo o similares.

[0013]

El "grupo alquilo (C₁-C₆)" antes mencionado, "grupo cicloalquilo (C₃-C₆)", "grupo alcoxi (C₁-C₆)", "grupo alquenil (C₂-C₆)-oxi", "grupo alquinil (C₂-C₆)-oxi", "grupo alquil (C₁-C₆)-tio", "grupo alquil (C₁-C₆)-sulfinilo" y "grupo alquil (C₁-C₆)-sulfonilo" puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno en posiciones sustituibles y en el caso en que cualquiera de los grupos antes enumerados está sustituido con dos o más átomos de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

[0014]

Los "grupos sustituido con uno o más átomos de halógeno" antes mencionados se expresan como un "grupo haloalquilo (C₁-C₆)", un "grupo halocicloalquilo (C₃-C₆)", un "grupo haloalcoxi (C₁-C₆)", un "grupo haloalquenil (C₂-C₆)-oxi", un "grupo haloalquinil (C₂-C₆)-oxi", un "grupo haloalquil (C₁-C₆)-tio", un "grupo haloalquil (C₁-C₆)-sulfinilo" y un "grupo haloalquil (C₁-C₆)-sulfonilo".

[0015]

Las expresiones "(C₁-C₆)", "(C₂-C₆)", "(C₃-C₆)", etc. se refieren cada una al rango de la cantidad de átomos de carbono en cada grupo. La misma definición se mantiene para grupos en donde dos o más de los grupos antes mencionados se acoplan y, por ejemplo, el "grupo alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆)" significa que un grupo alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono está ligado con un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.

[0016]

Los ejemplos de la sal del compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención incluyen sales de ácido inorgánico, tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos; sales de ácido orgánico, tales como acetatos, fumaratos, maleatos, oxalatos, metansulfonatos, bencensulfonatos y p-toluensulfonatos; y sales con una base inorgánica u orgánica tales como un ion sodio, un ion potasio, un ion calcio y un ion trimetilamonio.

[0017]

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención y una de sus sales pueden tener uno o más centros quirales en la fórmula estructural y pueden existir como dos o más tipos de isómero ópticos o diastereómeros. Todos los isómeros ópticos y las mezclas de los isómeros en cualquier relación también están incluidos en la presente invención. Además, el compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención y una de sus sales pueden existir como dos tipos de isómeros geométricos debido a un enlace doble de carbono-carbono en la fórmula estructural. Todos los isómeros geométricos y

mezclas de los isómeros en cualquier relación también están incluidos en la presente invención.

[0018]

En formas de realización preferibles para usar como un insecticida, el compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) o una de sus sales es uno en el que

R^1 es (a1) un grupo alquilo (C_1-C_6),

R^2 es

(b4) un grupo haloalquilo (C_1-C_6) o

(b5) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6),

Q es Q-1 o Q-2,

Y es

(c1) un átomo de hidrógeno;

(c5) un grupo alquilo (C_1-C_6);

(c6) un grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

(c10) un grupo haloalquilo (C_1-C_6);

(c11) un grupo haloalcoxi (C_1-C_6); o

(c16) un grupo fenilo,

A, A^2 y A^3 son átomos de nitrógeno,

A^1 es $N-R^3$ (en donde R^3 es (d1) un grupo alquilo (C_1-C_6)),

m es 2, y

n es 1.

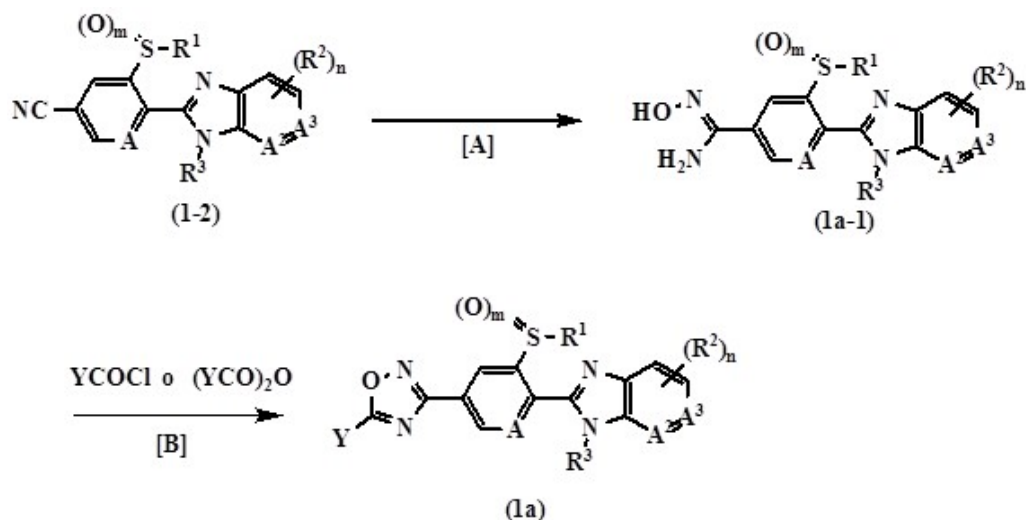
[0019]

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo de la presente invención o una de sus sales se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos de producción como se describe más abajo, que son ejemplos no limitativos.

[0020]

Método de producción 1

[Quím. 5]



En la fórmula, R¹, R², R³, A, A², A³, Y, m y n son como se definieron con anterioridad.

[0021]

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1a) de la presente invención se puede producir por medio de las etapas [A] y [B] como se describe más abajo.

Etapas [A]

Una etapa de conversión del grupo ciano del compuesto representado por la fórmula general (1-2) en un grupo amidoxima, para producir el compuesto representado por la fórmula general (1a-1).

Etapas [B]

Una etapa de ciclación del compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1a-1) por reacción del grupo amidoxima con un anhídrido carboxílico o un cloruro carboxílico, para producir el compuesto representado por la fórmula general (1a).

[0022]

Método de producción en la etapa [A]

El compuesto representado por la fórmula general (1a-1) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto

representado por la fórmula general (1-2) con una sal de hidroxilamina en presencia de una base y un solvente inerte.

[0023]

Los ejemplos de la sal de hidroxilamina usada en esta reacción incluyen un clorhidrato de hidroxilamina y un sulfato de hidroxilamina.

[0024]

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como t-butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (1-2).

[0025]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico (MTBE), dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida;

cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y agua. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (1-2).

[0026]

Si bien esta reacción es una reacción equimolar de los reactivos, se usan básicamente en cantidades equimolares, pero cada uno de ellos se puede usar en una cantidad en exceso. La temperatura de reacción está usualmente en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de algunos minutos a 48 horas. Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0027]

Método de producción en la etapa [B]

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1a) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (1a-1) con un anhídrido carboxílico apropiado ((YCO)₂O) o cloruro carboxílico (YCOCl) en presencia de una base y un solvente inerte.

[0028]

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de

potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como t-butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (1a-1).

[0029]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (1a-1).

[0030]

La temperatura de reacción está usualmente en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente

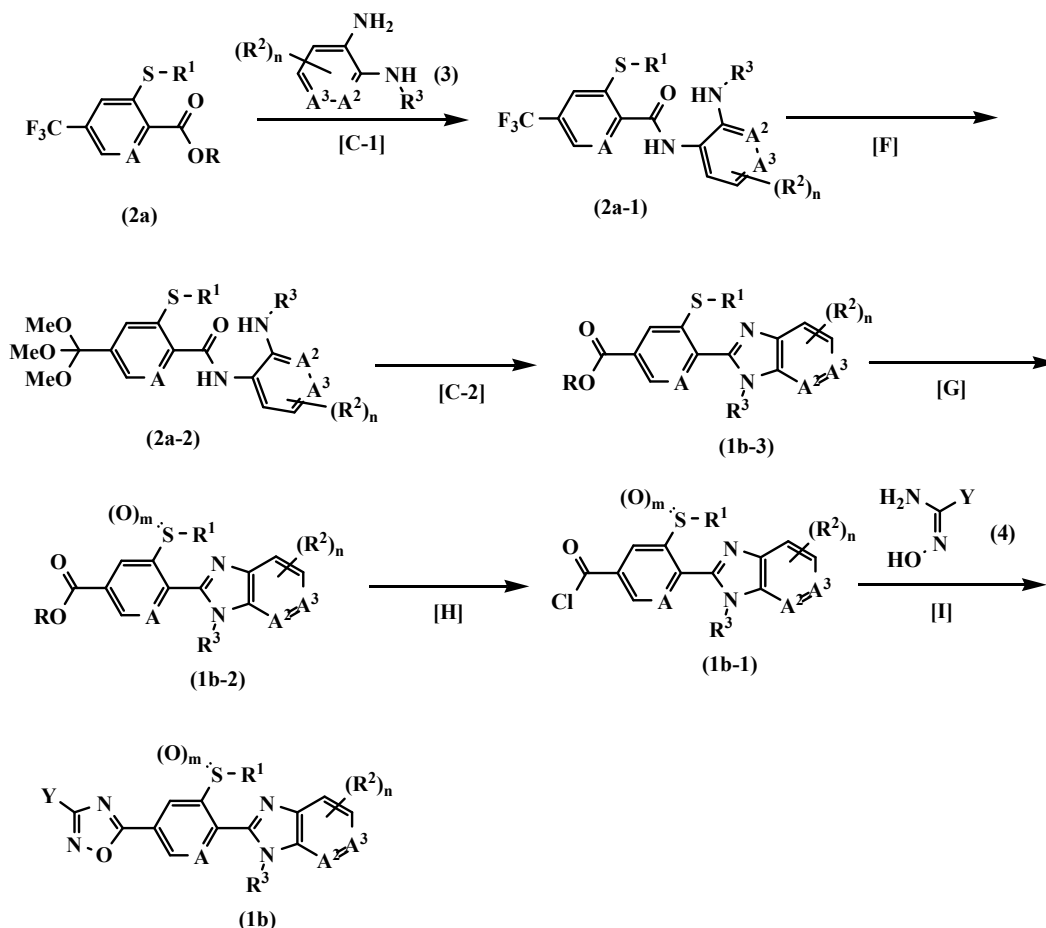
inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de algunos minutos a 48 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0031]

Método de producción 2

[Quím. 6]



En la fórmula, R, R¹, R², R³, A, A², A³, Y, m y n son como se definieron con anterioridad.

[0032]

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1b) de la

presente invención se puede producir por medio de las etapas [C-1] a [I] como se describe más abajo.

Etapas [C-1]

Una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula general (2a) con el compuesto representado por la fórmula general (3), para producir el compuesto representado por la fórmula general (2a-1).

Etapas [F]

Una etapa de conversión del grupo trifluorometilo del compuesto representado por la fórmula general (2a-1) en un grupo trimetoximetilo, para producir el compuesto representado por la fórmula general (2a-2).

Etapas [C-2]

Una etapa de ciclación intramolecular del compuesto representado por la fórmula general (2a-2) en condiciones ácidas y conversión del grupo trimetoximetilo en un grupo éster, para producir el compuesto representado por la fórmula general (1b-3).

Etapas [G]

Una etapa de oxidación del compuesto representado por la fórmula general (1b-3), para producir el compuesto representado por la fórmula general (1b-2).

Etapas [H]

Una etapa de conversión del grupo éster del compuesto representado por la fórmula general (1b-2) en un grupo cloruro de ácido, para producir el compuesto representado por la fórmula general (1b-1).

Etapas [I]

Una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula general (1b-1) con el compuesto representado por la fórmula general (4) y luego reacción del compuesto resultante con YCOCl o $(\text{YCO})_2\text{O}$ de la misma manera como se describe en la Etapa [B] del anterior Método de producción 1, para producir el compuesto heterocíclico condensado

ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1b).

[0033]

Método de producción en la etapa [C-1]

El compuesto representado por la fórmula general (2a-1) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (2a) producido por un método conocido con el compuesto representado por la fórmula general (3) en presencia de una base y un solvente inerte.

[0034]

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como *t*-butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2a).

[0035]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales

como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2a).

[0036]

Si bien esta reacción es una reacción equimolar de los reactivos, se usan básicamente en cantidades equimolares, pero cada uno de ellos se puede usar en una cantidad en exceso. La temperatura de reacción está usualmente en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de algunos minutos a 48 horas. Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0037]

Método de producción en la etapa [F]

El compuesto representado por la fórmula general (2a-2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general (2a-1) producido en la etapa previa con metóxido de sodio.

[0038]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente la reacción y

los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; y heterociclos aromáticos tales como piridina. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2a-1). En el caso en que se use metóxido de sodio en metanol, no es necesario usar un solvente inerte.

[0039]

La temperatura de reacción está usualmente en el rango de aproximadamente 0 °C al punto de ebullición del solvente usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de reacción, y similares, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas. La cantidad del metóxido de sodio usado en esta reacción está usualmente en el rango de una cantidad molar de aproximadamente 3 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2a-1). Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0040]

Método de producción en la etapa [C-2]

El compuesto representado por la fórmula general (1b-3) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (2a-2) en condiciones ácidas.

[0041]

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácido inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácido orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido benzoico; ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico y ácido trifluorometansulfónico; y ácido fosfórico. La cantidad del ácido usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 0,01 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2a-2).

[0042]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2a-2).

[0043]

Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear

recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0044]

Método de producción en la etapa [G]

El compuesto representado por la fórmula general (1b-2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (1b-3) con un agente oxidante en un solvente inerte.

[0045]

Los ejemplos del agente oxidante usado en esta reacción incluyen peróxidos tales como una solución de peróxido de hidrógeno, ácido perbenzoico y ácido m-cloroperoxibenzoico. La cantidad del agente oxidante usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (1b-3).

[0046]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente la reacción y los ejemplos incluyen éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo; ésteres tales como acetato de etilo; ácido orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y agua. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como

apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (1b-3).

[0047]

La temperatura de reacción se selecciona usualmente como apropiada del rango de -10 °C a la temperatura de reflujo del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de reacción, y similares y no es la misma en cada caso, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas. Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0048]

Método de producción en la etapa [H]

El compuesto representado por la fórmula general (1b-1) se puede producir por hidrólisis del compuesto representado por la fórmula general (1b-2) de la manera usual de la síntesis orgánica y haciendo reaccionar el compuesto resultante con un agente clorante.

[0049]

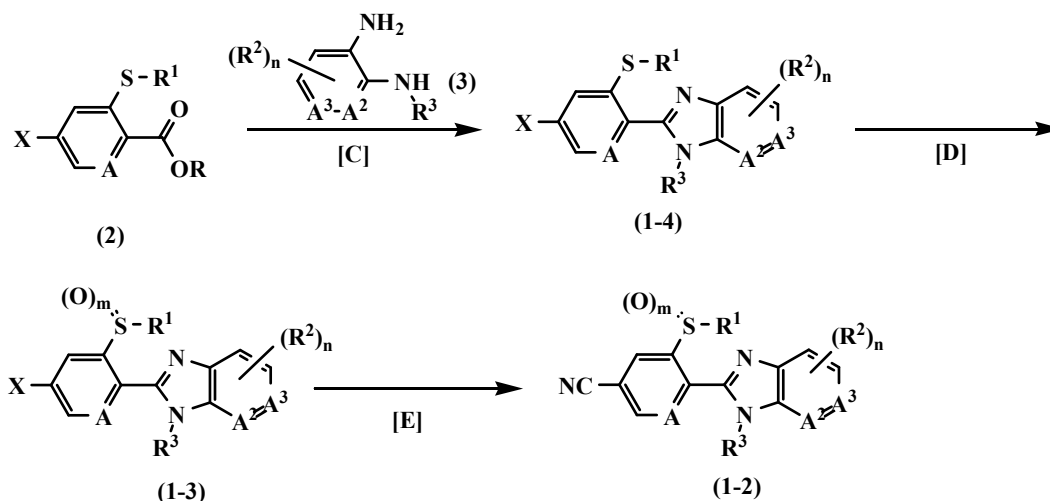
Método de producción en la etapa [I]

El compuesto representado por la fórmula general (1b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (1b-1) con el compuesto representado por la fórmula general (4) y sometiendo el compuesto resultante a la reacción como se describe en la Etapa [B] del Método de producción 1 anterior.

[0050]

Método de producción del intermediario representado por la fórmula general (1-2)

[Quím. 7]



En la fórmula, R^1 , R^2 , R^3 , A, A^2 , A^3 , m y n son como se definieron con anterioridad, X representa un átomo de halógeno y R representa un grupo alquilo (C_1 - C_3). El "grupo alquilo (C_1 - C_3)" se refiere a un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo isopropilo.

[0051]

El intermediario representado por la fórmula general (1-2) se puede producir por medio de las etapas [C] a [E] como se describe más abajo.

Etapas [C]

Una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula general (2) con el compuesto representado por la fórmula general (3), para producir el compuesto representado por la fórmula general (1-4).

Etapas [D]

Una etapa de oxidación del compuesto representado por la fórmula general (1-4), para producir el compuesto representado por la fórmula general (1-3).

Etapas [E]

Una etapa de conversión del átomo de halógeno del compuesto representado por la fórmula general (1-3) a un grupo ciano, para producir el intermediario representado por la fórmula general (1-2).

[0052]

Método de producción en la etapa [C]

El compuesto representado por la fórmula general (1-4) se puede producir sintetizando un compuesto de amida a partir del compuesto representado por la fórmula general (2) y el compuesto representado por la fórmula general (3) de la misma manera como se describe en la Etapa [C-1] del Método de producción 2 anterior y posteriormente sometiendo el compuesto de amida a la reacción como se describe en la Etapa [C-2] del Método de producción 2 anterior.

[0053]

Método de producción en la etapa [D]

El compuesto representado por la fórmula general (1-3) se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula general (1-4) de la misma manera como se describe en la Etapa [G] en el Método de producción 2 anterior.

[0054]

Método de producción en la etapa [E]

El intermediario representado por la fórmula general (1-2) se puede producir por medio de la llamada reacción de Rosenmund-von Braun (Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1919, 52, 1749) del compuesto representado por la fórmula general (1-3) con un cianuro en presencia de un solvente inerte.

[0055]

Los ejemplos del cianuro que se puede usar en esta reacción incluyen cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de zinc y cianuro de cobre.

[0056]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como

clorobenceno y diclorobenceno; y heterociclos aromáticos tales como piridina. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (1-3).

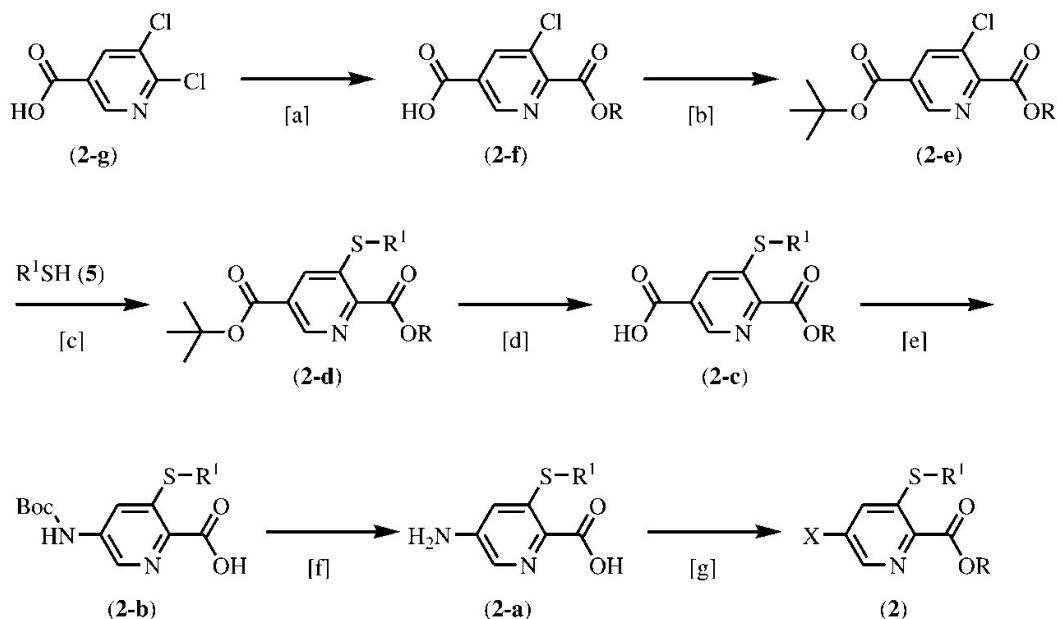
[0057]

La temperatura de reacción está usualmente en el rango de aproximadamente 0 °C al punto de ebullición del solvente usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de reacción, y similares, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas. La cantidad del cianuro usado en esta reacción está usualmente en el rango de una cantidad molar de aproximadamente 1 a 5 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (1-3). Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0058]

Método de producción del intermediario representado por la fórmula general (2)

[Quím. 8]



En la fórmula, R, R^1 y X son como se definieron con anterioridad y Boc representa un grupo ter-butoxicarbonilo. [0059]

El intermediario representado por la fórmula general (2) se puede producir por medio de las etapas [a] a [g] como se describe más abajo.

Etapas [a]

Una etapa de reemplazo del átomo de halógeno en la posición C-2 del compuesto representado por la fórmula general (2-g) con un grupo éster, para producir el compuesto representado por la fórmula general (2-f).

Etapas [b]

Una etapa de introducción de un grupo protector por esterificación del compuesto representado por la fórmula general (2-f), para producir el compuesto representado por la fórmula general (2-e).

Etapas [c]

Una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula general (2-e) con el compuesto representado por la fórmula general (5), para producir el compuesto representado por la fórmula general (2-d).

Etapa [d]

Una etapa de desprotección del compuesto representado por la fórmula general (2-d) en condiciones ácidas, para producir el compuesto representado por la fórmula general (2-c).

Etapa [e]

Una etapa de conversión del grupo carboxilo del compuesto representado por la fórmula general (2-c) en un grupo ter-butoxicarbonilamino mediante la redistribución de Curtius, para producir el compuesto representado por la fórmula general (2-b).

Etapa [f]

Una etapa de desprotección del compuesto representado por la fórmula general (2-b) en condiciones ácidas, para producir el compuesto representado por la fórmula general (2-a).

Etapa [g]

Una etapa de sujeción del compuesto representado por la fórmula general (2-a) a la reacción de Sandmeyer y esterificación, para producir el intermediario representado por la fórmula general (2).

[0060]

Método de producción en la etapa [a]

El compuesto representado por la fórmula general (2-f) se puede producir a partir de un producto comercial del compuesto representado por la fórmula general (2-g) de la misma manera como se describe en el documento JP-A 2005-272338.

[0061]

Método de producción en la etapa [b]

En la primera subetapa de la producción del compuesto representado por la fórmula general (2-e), un cloruro carboxílico se puede producir por cloración del compuesto

representado por la fórmula general (2-f) en presencia de un agente clorante y un solvente inerte.

[0062]

Los ejemplos del solvente inerte usado en esta reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano (THF), etilenglicoldimetiléter, éter ter-butilmetílico y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; y una mezcla de ellos. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2-f).

[0063]

Los ejemplos del agente clorante usado en esta reacción incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclорuro de fósforo. La cantidad del agente clorante usado está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2-f). La temperatura de reacción está usualmente en el rango de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de 0,1 a 24 horas. Después de completar la reacción, el solvente, el exceso de agente clorante, etc. se evaporan para dar un cloruro carboxílico.

[0064]

En la segunda subetapa de producción, el compuesto representado por la fórmula general (2-e) se puede producir haciendo reaccionar el cloruro carboxílico con un alcohol ter-butílico en presencia de una base y un solvente inerte.

[0065]

Los ejemplos del solvente usado en esta reacción incluyen éteres tales como THF, etilenglicoldimetiléter, éter ter-butil-metílico y 1,4-dioxano; hidrocarburos

aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; y una mezcla de ellos. La cantidad del solvente usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2-f).

[0066]

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como t-butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del cloruro carboxílico.

[0067]

Método de producción en la etapa [c]

El compuesto representado por la fórmula general (2-d) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (2-e) con el compuesto representado por la fórmula general (5) en presencia de una base y un solvente inerte.

[0068]

Los ejemplos de la base usada en esta reacción incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como t-

butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletetilamina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2-e).

En el caso en que se use una sal de metal alcalino del compuesto representado por la fórmula general (5), no es necesario usar una base.

[0069]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2-e).

[0070]

Si bien esta reacción es una reacción equimolar de los reactivos, el compuesto representado por la fórmula general

(5) y el compuesto representado por la fórmula general (2-e) se usan básicamente en cantidades equimolares, pero cada uno de ellos se puede usar en una cantidad en exceso. La temperatura de reacción está usualmente en el rango de -10 °C al punto de ebullición del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de algunos minutos a 48 horas. Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0071]

Método de producción en la etapa [d]

El compuesto representado por la fórmula general (2-c) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (2-d) en presencia de un ácido y/o un solvente inerte.

[0072]

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácido inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácido orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido benzoico; y ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico y ácido trifluorometansulfónico. La cantidad del ácido usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2-d). En algunos casos, el ácido se puede usar también para servir como el solvente.

[0073]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de

la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2-d). En el caso en que se use el ácido como el solvente, no es necesario usar otro solvente.

[0074]

La temperatura de reacción está usualmente en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de algunos minutos a 48 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0075]

Método de producción en la etapa [e]

El compuesto representado por la fórmula general (2-b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (2-c) con DPPA

(difenilfosforilazida) en presencia de un alcohol ter-butílico de acuerdo con el método descrito en J. A. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205.

[0076]

Método de producción en la etapa [f]

El compuesto representado por la fórmula general (2-a) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (2-b) en presencia de un ácido y un solvente inerte.

[0077]

Los ejemplos del ácido usado en esta reacción incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido benzoico; y ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico y ácido trifluorometansulfónico. La cantidad del ácido usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (2-b). En algunos casos, el ácido también se puede usar para servir como el solvente.

[0078]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida;

cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (2-b).

[0079]

La temperatura de reacción está usualmente en el rango de -10 °C al punto de ebullición del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción y la temperatura de reacción, pero está usualmente en el rango de algunos minutos a 48 horas.

Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0080]

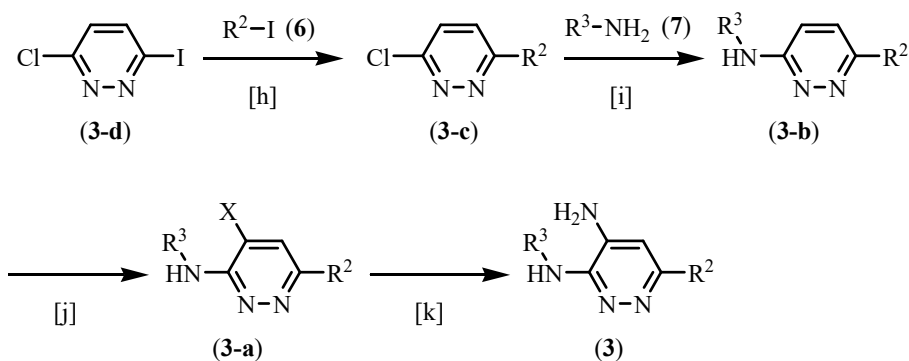
Método de producción en la etapa [g]

El intermediario representado por la fórmula general (2) se puede producir halogenando el compuesto representado por la fórmula general (2-a) a través de la reacción de Sandmeyer como se describe en Chem. Rev. 1988, 88, 765 y esterificando el compuesto resultante en la forma usual.

[0081]

Método de producción del intermediario representado por la fórmula general (3)

[Quím. 9]



En la fórmula, R^2 , R^3 y X son como se definieron con anterioridad.

[0082]

El intermediario representado por la fórmula general (3) se puede producir por medio de las etapas [h] a [k] como se describe más abajo.

Etapla [h]

Una etapa de acoplamiento cruzado del compuesto representado por la fórmula general (3-d) con el compuesto representado por la fórmula general (6), para producir el compuesto representado por la fórmula general (3-c).

Etapla [i]

Una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula general (3-c) con el compuesto representado por la fórmula general (7), para producir el compuesto representado por la fórmula general (3-b).

Etapla [j]

Una etapa de halogenación el compuesto representado por la fórmula general (3-b), para producir el compuesto representado por la fórmula general (3-a).

Etapla [k]

Una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula general (3-a) con amoníaco en presencia de un catalizador, para producir el intermediario representado por la fórmula general (3).

[0083]

Método de producción en la etapa [h]

El compuesto de la fórmula general (3-d) producido por el método descrito en la literatura (Tetrahedron, 1999, 55, 15067) se acopla en forma cruzada con el compuesto representado por la fórmula general (6) en presencia de un catalizador de metal, una base y un solvente inerte de acuerdo con el método descrito en la literatura (Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, vol. 69, N.º 7, 2011; Chem. Rev. 2011, 4475; y WO 2013/018928), produciendo así el compuesto representado por la fórmula general (3-c).

[0084]

El catalizador usado en esta reacción puede ser un compuesto de paladio, que incluye usualmente metales de paladio disponibles cerovalentes o divalentes y sus sales (que incluyen sus complejos). Este compuesto de paladio puede estar soportado en carbón activado, etc. Los ejemplos preferibles del compuesto de paladio incluyen paladio (0)/carbono, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). La cantidad del catalizador usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 0,0001 a 1 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-d).

[0085]

Para la reacción en esta etapa, el catalizador antes mencionado se puede usar con un ligando. Los ejemplos del ligando incluyen ligandos de fosfina tales como trifenilfosfina (PPh₃), metildifenilfosfina (Ph₂PCH₃), trifurilfosfina (P(2-furilo)₃), tri(o-tolil)fosfina (P(o-tol)₃), tri(ciclohexil)fosfina (PCy₃), diciclohexilfenilfosfina (PhPCy₂), tri(t-butil)fosfina (PtBu₃), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), difenilfosfinoferroceno (DPPF), 1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno (DtBPF), N,N-dimetil-1-[2-

(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina, 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil metil éter y Xantphos; y ligandos fosfina simulados tales como imidazol-2-ilidencarbeno (ver Angewandte Chemie International, edición en inglés, vol. 36, p. 2163 (1997)). La cantidad del ligando usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 5 veces respecto del catalizador usado en esta reacción.

[0086]

Los ejemplos de la base que se pueden usar en la presente invención incluyen hidróxidos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos tales como litio carbonato, hidrógeno-carbonato de litio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de potasio y carbonato de cesio; acetatos tales como acetato de litio, acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; hidruros de metal tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como piridina, picolina, lutidina, trietilamina, tributilamina y diisopropiletilamina. La cantidad de la base usada se selecciona usualmente como apropiada del rango de cantidad molar de 1 a 5,0 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-d).

[0087]

La temperatura de reacción está usualmente en el rango de aproximadamente 0 °C al punto de ebullición del solvente usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de reacción, y similares, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas.

[0088]

Método de producción en la etapa [i]

El compuesto representado por la fórmula general (3-b) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (3-c) con el compuesto representado por la fórmula general (7).

[0089]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (3-c).

[0090]

De ser necesario, se puede usar una base y los ejemplos de la base usada incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de potasio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; alcóxidos de metal alcalino tales como t-butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-

diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno tales como piridina y dimetilaminopiridina. La cantidad de la base usada está usualmente en el rango de una cantidad molar de 1 a 10 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-c).

[0091]

La temperatura de reacción se selecciona usualmente como apropiada del rango de -10 °C a la temperatura de reflujo del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de reacción, y similares y no es la misma en cada caso, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas. La cantidad del compuesto representado por la fórmula general (7) se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 5 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-c).

Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0092]

Método de producción en la etapa [j]

El compuesto representado por la fórmula general (3-a) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (3-b) con un agente halogenante.

[0093]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente la reacción y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y 2-propanol; éteres de cadena lineal o

cíclicos tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; ésteres tales como acetato de etilo; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, agua y ácido acético. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (3-b).

[0094]

Los ejemplos del agente halogenante usado en la reacción incluyen moléculas de halógeno tales como una molécula de cloro, bromo o yodo; halosuccinimidas tales como NCS y NBS; hidantoínas halogenadas tales como DIH; y cloruro de tionilo. La cantidad de agente halogenante usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 2 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-b).

[0095]

La temperatura de reacción se selecciona usualmente como apropiada del rango de -30 °C a la temperatura de reflujo del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de reacción, y similares y no es la misma en cada caso, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas. Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0096]

Método de producción en la etapa [k]

El intermediario representado por la fórmula general (3) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (3-a) con amoníaco en presencia de a catalizador de cobre y a solvente.

[0097]

El solvente inerte usado en esta reacción puede ser cualquier solvente que no inhiba marcadamente el avance de la reacción y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y 2-propanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos aromáticos halogenados tales como clorobenceno y diclorobenceno; éteres de cadena lineal o cíclicos tales como éter dietílico, éter ter-butilmetílico, dioxano y tetrahidrofurano; amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; y solventes polares tales como dimetilsulfóxido y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Uno de estos solventes inertes se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar como una mezcla. La cantidad del solvente inerte usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de 0,1 a 100 L respecto del 1 mol del compuesto representado por la fórmula general (3-a).

[0098]

El catalizador de cobre usado en esta reacción puede ser óxido de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, o similares. La cantidad del catalizador de cobre usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 5 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-a).

[0099]

La temperatura de reacción se selecciona usualmente como apropiada del rango de -10 °C a la temperatura de reflujo del solvente inerte usado. El tiempo de reacción varía con la escala de reacción, la temperatura de

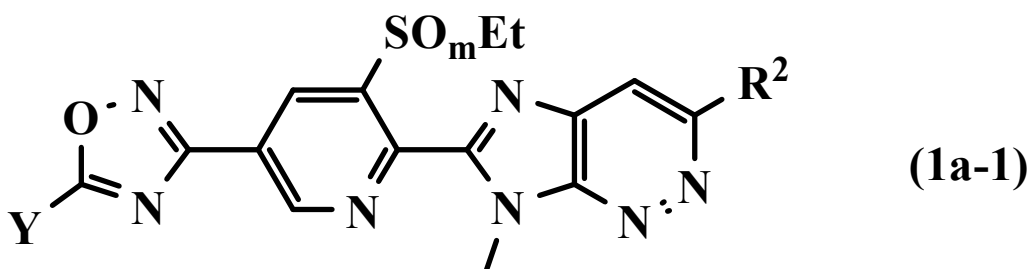
reacción, y similares y no es la misma en cada caso, pero se selecciona usualmente como apropiada del rango de algunos minutos a 48 horas. La cantidad del amoníaco usado se selecciona usualmente como apropiada del rango de una cantidad molar de 1 a 5 veces respecto del compuesto representado por la fórmula general (3-a). Para el avance eficaz de la reacción, se puede usar un autoclave. Después de completar la reacción, el compuesto de interés se aísla de la posmezcla de reacción por la mezcla usual. De ser necesario, se pueden emplear recristalización, cromatografía en columna, etc. para la purificación del compuesto de interés.

[0100]

Los ejemplos específicos del compuesto de la presente invención se muestran abajo. En las siguientes tablas, Me representa un grupo metilo, Et representa un grupo etilo, n-Pr representa un grupo n-propilo, i-Pr representa un grupo isopropilo, c-Pr representa un grupo ciclopropilo, n-Bu representa un grupo n-butilo, i-Bu representa un grupo isobutilo, t-Bu representa un grupo ter-butilo, c-Bu representa un grupo ciclobutilo y Ph representa un grupo fenilo. Lo mostrado en la columna de "Propiedad física" es un punto de fusión (°C).

[0101]

[Quím. 10]



[0102]

[Tabla 1]

Tabla 1

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
1-1	CF ₃	H	2	
1-2	CF ₃	Me	2	208-209
1-3	CF ₃	Et	2	
1-4	CF ₃	i-Pr	2	
1-5	CF ₃	n-Pr	2	
1-6	CF ₃	c-Pr	2	192-194
1-7	CF ₃	n-Bu	2	
1-8	CF ₃	c-Bu	2	
1-9	CF ₃	t-Bu	2	
1-10	CF ₃	i-Bu	2	
1-11	CF ₃	Cl	2	
1-12	CF ₃	Br	2	
1-13	CF ₃	CF ₃	2	
1-14	CF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
1-15	CF ₃	CN	2	
1-16	CF ₃	OH	2	
1-17	CF ₃	OMe	2	
1-18	CF ₃	OEt	2	
1-19	CF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
1-20	CF ₃	OCH ₂ CN	2	
1-21	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
1-22	CF ₃	NH ₂	2	
1-23	CF ₃	NHMe	2	
1-24	CF ₃	NMe ₂	2	
1-25	CF ₃	CO ₂ Me	2	
1-26	CF ₃	CO ₂ Et	2	
1-27	CF ₃	CONH ₂	2	
1-28	CF ₃	Ph	2	

[0103]

[Tabla 2]

Tabla 2

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
1-29	CF ₂ CF ₃	H	2	234-235
1-30	CF ₂ CF ₃	Me	2	185-186

1-31	CF ₂ CF ₃	Et	2	
1-32	CF ₂ CF ₃	i-Pr	2	
1-33	CF ₂ CF ₃	n-Pr	2	
1-34	CF ₂ CF ₃	c-Pr	2	154-155
1-35	CF ₂ CF ₃	n-Bu	2	
1-36	CF ₂ CF ₃	c-Bu	2	
1-37	CF ₂ CF ₃	t-Bu	2	
1-38	CF ₂ CF ₃	i-Bu	2	
1-39	CF ₂ CF ₃	Cl	2	
1-40	CF ₂ CF ₃	Br	2	
1-41	CF ₂ CF ₃	CF ₃	2	177-178
1-42	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	2	183-184
1-43	CF ₂ CF ₃	CN	2	
1-44	CF ₂ CF ₃	OH	2	
1-45	CF ₂ CF ₃	OMe	2	
1-46	CF ₂ CF ₃	OEt	2	
1-47	CF ₂ CF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
1-48	CF ₂ CF ₃	OCH ₂ CN	2	
1-49	CF ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
1-50	CF ₂ CF ₃	NH ₂	2	
1-51	CF ₂ CF ₃	NHMe	2	
1-52	CF ₂ CF ₃	NMe ₂	2	
1-53	CF ₂ CF ₃	CO ₂ Me	2	
1-54	CF ₂ CF ₃	CO ₂ Et	2	
1-55	CF ₂ CF ₃	CONH ₂	2	
1-56	CF ₂ CF ₃	Ph	2	160-161

[0104]

[Tabla 3]

Tabla 3

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
1-57	OCH ₂ CF ₃	H	2	
1-58	OCH ₂ CF ₃	Me	2	
1-59	OCH ₂ CF ₃	Et	2	
1-60	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	2	
1-61	OCH ₂ CF ₃	n-Pr	2	
1-62	OCH ₂ CF ₃	c-Pr	2	163-164
1-63	OCH ₂ CF ₃	n-Bu	2	
1-64	OCH ₂ CF ₃	c-Bu	2	

1-65	OCH ₂ CF ₃	t-Bu	2	
1-66	OCH ₂ CF ₃	i-Bu	2	
1-67	OCH ₂ CF ₃	Cl	2	
1-68	OCH ₂ CF ₃	Br	2	
1-69	OCH ₂ CF ₃	CF ₃	2	
1-70	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
1-71	OCH ₂ CF ₃	CN	2	
1-72	OCH ₂ CF ₃	OH	2	
1-73	OCH ₂ CF ₃	OMe	2	
1-74	OCH ₂ CF ₃	OEt	2	
1-75	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
1-76	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ CN	2	
1-77	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
1-78	OCH ₂ CF ₃	NH ₂	2	
1-79	OCH ₂ CF ₃	NHMe	2	
1-80	OCH ₂ CF ₃	NMe ₂	2	
1-81	OCH ₂ CF ₃	CO ₂ Me	2	
1-82	OCH ₂ CF ₃	CO ₂ Et	2	
1-83	OCH ₂ CF ₃	CONH ₂	2	
1-84	OCH ₂ CF ₃	Ph	2	

[0105]

[Tabla 4]

Tabla 4

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
1-85	OCHF ₂	H	2	
1-86	OCHF ₂	Me	2	
1-87	OCHF ₂	Et	2	
1-88	OCHF ₂	i-Pr	2	
1-89	OCHF ₂	n-Pr	2	
1-90	OCHF ₂	c-Pr	2	
1-91	OCHF ₂	n-Bu	2	
1-92	OCHF ₂	c-Bu	2	
1-93	OCHF ₂	t-Bu	2	
1-94	OCHF ₂	i-Bu	2	
1-95	OCHF ₂	Cl	2	
1-96	OCHF ₂	Br	2	
1-97	OCHF ₂	CF ₃	2	
1-98	OCHF ₂	CH ₂ CF ₃	2	

1-99	OCHF ₂	CN	2	
1-100	OCHF ₂	OH	2	
1-101	OCHF ₂	OMe	2	
1-102	OCHF ₂	OEt	2	
1-103	OCHF ₂	OCH ₂ C≡CH	2	
1-104	OCHF ₂	OCH ₂ CN	2	
1-105	OCHF ₂	OCH ₂ CF ₃	2	
1-106	OCHF ₂	NH ₂	2	
1-107	OCHF ₂	NHMe	2	
1-108	OCHF ₂	NMe ₂	2	
1-109	OCHF ₂	CO ₂ Me	2	
1-110	OCHF ₂	CO ₂ Et	2	
1-111	OCHF ₂	CONH ₂	2	
1-112	OCHF ₂	Ph	2	

[0106]

[Tabla 5]

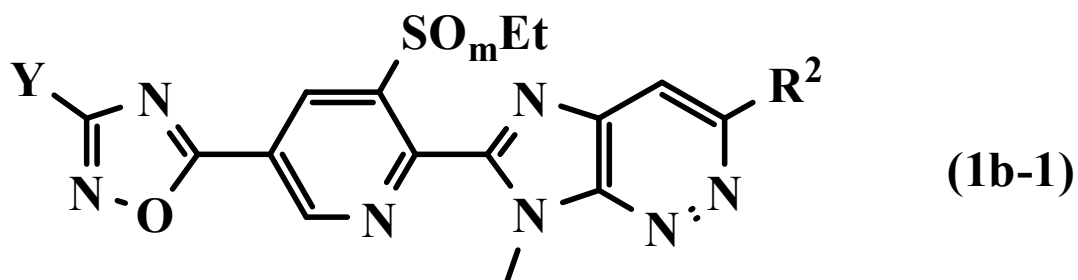
Tabla 5

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
1-113	SCF ₃	H	2	
1-114	SCF ₃	Me	2	
1-115	SCF ₃	Et	2	
1-116	SCF ₃	i-Pr	2	
1-117	SCF ₃	n-Pr	2	
1-118	SCF ₃	c-Pr	2	
1-119	SCF ₃	n-Bu	2	
1-120	SCF ₃	c-Bu	2	
1-121	SCF ₃	t-Bu	2	
1-122	SCF ₃	i-Bu	2	
1-123	SCF ₃	Cl	2	
1-124	SCF ₃	Br	2	
1-125	SCF ₃	CF ₃	2	
1-126	SCF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
1-127	SCF ₃	CN	2	
1-128	SCF ₃	OH	2	
1-129	SCF ₃	OMe	2	
1-130	SCF ₃	OEt	2	
1-131	SCF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
1-132	SCF ₃	OCH ₂ CN	2	

1-133	SCF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
1-134	SCF ₃	NH ₂	2	
1-135	SCF ₃	NHMe	2	
1-136	SCF ₃	NMe ₂	2	
1-137	SCF ₃	CO ₂ Me	2	
1-138	SCF ₃	CO ₂ Et	2	
1-139	SCF ₃	CONH ₂	2	
1-140	SCF ₃	Ph	2	

[0107]

[Quím. 11]



[0108]

[Tabla 6]

Tabla 6

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
2-1	CF ₃	H	2	
2-2	CF ₃	Me	2	
2-3	CF ₃	Et	2	
2-4	CF ₃	i-Pr	2	
2-5	CF ₃	n-Pr	2	
2-6	CF ₃	c-Pr	2	
2-7	CF ₃	n-Bu	2	
2-8	CF ₃	c-Bu	2	
2-9	CF ₃	t-Bu	2	
2-10	CF ₃	i-Bu	2	
2-11	CF ₃	Cl	2	
2-12	CF ₃	Br	2	
2-13	CF ₃	CF ₃	2	
2-14	CF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
2-15	CF ₃	CN	2	
2-16	CF ₃	OH	2	

2-17	CF ₃	OMe	2	
2-18	CF ₃	OEt	2	
2-19	CF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
2-20	CF ₃	OCH ₂ CN	2	
2-21	CF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
2-22	CF ₃	NH ₂	2	
2-23	CF ₃	NHMe	2	
2-24	CF ₃	NMe ₂	2	
2-25	CF ₃	CO ₂ Me	2	
2-26	CF ₃	CO ₂ Et	2	
2-27	CF ₃	CONH ₂	2	
2-28	CF ₃	Ph	2	

[0109]

[Tabla 7]

Tabla 7

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
2-29	CF ₂ CF ₃	H	2	
2-30	CF ₂ CF ₃	Me	2	
2-31	CF ₂ CF ₃	Et	2	
2-32	CF ₂ CF ₃	i-Pr	2	
2-33	CF ₂ CF ₃	n-Pr	2	
2-34	CF ₂ CF ₃	c-Pr	2	
2-35	CF ₂ CF ₃	n-Bu	2	
2-36	CF ₂ CF ₃	c-Bu	2	
2-37	CF ₂ CF ₃	t-Bu	2	
2-38	CF ₂ CF ₃	i-Bu	2	
2-39	CF ₂ CF ₃	Cl	2	
2-40	CF ₂ CF ₃	Br	2	
2-41	CF ₂ CF ₃	CF ₃	2	
2-42	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
2-43	CF ₂ CF ₃	CN	2	
2-44	CF ₂ CF ₃	OH	2	
2-45	CF ₂ CF ₃	OMe	2	
2-46	CF ₂ CF ₃	OEt	2	
2-47	CF ₂ CF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
2-48	CF ₂ CF ₃	OCH ₂ CN	2	
2-49	CF ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
2-50	CF ₂ CF ₃	NH ₂	2	

2-51	CF ₂ CF ₃	NHMe	2	
2-52	CF ₂ CF ₃	NMe ₂	2	
2-53	CF ₂ CF ₃	CO ₂ Me	2	
2-54	CF ₂ CF ₃	CO ₂ Et	2	
2-55	CF ₂ CF ₃	CONH ₂	2	
2-56	CF ₂ CF ₃	Ph	2	171-172

[0110]

[Tabla 8]

Tabla 8

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
2-57	OCH ₂ CF ₃	H	2	
2-58	OCH ₂ CF ₃	Me	2	
2-59	OCH ₂ CF ₃	Et	2	
2-60	OCH ₂ CF ₃	i-Pr	2	
2-61	OCH ₂ CF ₃	n-Pr	2	
2-62	OCH ₂ CF ₃	c-Pr	2	
2-63	OCH ₂ CF ₃	n-Bu	2	
2-64	OCH ₂ CF ₃	c-Bu	2	
2-65	OCH ₂ CF ₃	t-Bu	2	
2-66	OCH ₂ CF ₃	i-Bu	2	
2-67	OCH ₂ CF ₃	Cl	2	
2-68	OCH ₂ CF ₃	Br	2	
2-69	OCH ₂ CF ₃	CF ₃	2	
2-70	OCH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
2-71	OCH ₂ CF ₃	CN	2	
2-72	OCH ₂ CF ₃	OH	2	
2-73	OCH ₂ CF ₃	OMe	2	
2-74	OCH ₂ CF ₃	OEt	2	
2-75	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
2-76	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ CN	2	
2-77	OCH ₂ CF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
2-78	OCH ₂ CF ₃	NH ₂	2	
2-79	OCH ₂ CF ₃	NHMe	2	
2-80	OCH ₂ CF ₃	NMe ₂	2	
2-81	OCH ₂ CF ₃	CO ₂ Me	2	
2-82	OCH ₂ CF ₃	CO ₂ Et	2	
2-83	OCH ₂ CF ₃	CONH ₂	2	
2-84	OCH ₂ CF ₃	Ph	2	

[0111]

[Tabla 9]

Tabla 9

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad física
2-85	OCHF ₂	H	2	
2-86	OCHF ₂	Me	2	
2-87	OCHF ₂	Et	2	
2-88	OCHF ₂	i-Pr	2	
2-89	OCHF ₂	n-Pr	2	
2-90	OCHF ₂	c-Pr	2	
2-91	OCHF ₂	n-Bu	2	
2-92	OCHF ₂	c-Bu	2	
2-93	OCHF ₂	t-Bu	2	
2-94	OCHF ₂	i-Bu	2	
2-95	OCHF ₂	Cl	2	
2-96	OCHF ₂	Br	2	
2-97	OCHF ₂	CF ₃	2	
2-98	OCHF ₂	CH ₂ CF ₃	2	
2-99	OCHF ₂	CN	2	
2-100	OCHF ₂	OH	2	
2-101	OCHF ₂	OMe	2	
2-102	OCHF ₂	OEt	2	
2-103	OCHF ₂	OCH ₂ C≡CH	2	
2-104	OCHF ₂	OCH ₂ CN	2	
2-105	OCHF ₂	OCH ₂ CF ₃	2	
2-106	OCHF ₂	NH ₂	2	
2-107	OCHF ₂	NHMe	2	
2-108	OCHF ₂	NMe ₂	2	
2-109	OCHF ₂	CO ₂ Me	2	
2-110	OCHF ₂	CO ₂ Et	2	
2-111	OCHF ₂	CONH ₂	2	
2-112	OCHF ₂	Ph	2	

[0112]

[Tabla 10]

Tabla 10

Compuesto N.º	R ²	Y	m	Valor de la propiedad
------------------	----------------	---	---	-----------------------------

				física
2-113	SCF ₃	H	2	
2-114	SCF ₃	Me	2	
2-115	SCF ₃	Et	2	
2-116	SCF ₃	i-Pr	2	
2-117	SCF ₃	n-Pr	2	
2-118	SCF ₃	c-Pr	2	
2-119	SCF ₃	n-Bu	2	
2-120	SCF ₃	c-Bu	2	
2-121	SCF ₃	t-Bu	2	
2-122	SCF ₃	i-Bu	2	
2-123	SCF ₃	Cl	2	
2-124	SCF ₃	Br	2	
2-125	SCF ₃	CF ₃	2	
2-126	SCF ₃	CH ₂ CF ₃	2	
2-127	SCF ₃	CN	2	
2-128	SCF ₃	OH	2	
2-129	SCF ₃	OMe	2	
2-130	SCF ₃	OEt	2	
2-131	SCF ₃	OCH ₂ C≡CH	2	
2-132	SCF ₃	OCH ₂ CN	2	
2-133	SCF ₃	OCH ₂ CF ₃	2	
2-134	SCF ₃	NH ₂	2	
2-135	SCF ₃	NHMe	2	
2-136	SCF ₃	NMe ₂	2	
2-137	SCF ₃	CO ₂ Me	2	
2-138	SCF ₃	CO ₂ Et	2	
2-139	SCF ₃	CONH ₂	2	
2-140	SCF ₃	Ph	2	

[0113]

El insecticida agrícola y hortícola que comprende el compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención o una de sus sales como un ingrediente activo es apropiado para controlar una variedad de plagas que pueden dañar arrozales, frutales, vegetales, otros cultivos y plantas de flores ornamentales. Las plagas diana son, por ejemplo, plagas agrícolas y forestales, plagas hortícolas,

plagas en granos almacenados, plagas sanitarias, nematodos, etc.

[0114]

Los ejemplos específicos de las plagas, nematodos, etc. incluyen los siguientes:

las especies del orden Lepidoptera tales como *Parasa consocia*, *Anomis mesogona*, *Papilio xuthus*, *Matsumuraeses azukivora*, *Ostrinia scapulalis*, *Spodoptera exempta*, *Hyphantria cunea*, *Ostrinia furnacalis*, *Pseudaletia separata*, *Tinea translucens*, *Bactra furfurana*, *Parnara guttata*, *Marasmia exigua*, *Parnara guttata*, *Sesamia inferens*, *Brachmia triannulella*, *Monema flavescens*, *Trichoplusia ni*, *Pleuroptya ruralis*, *Cystidia couaggaria*, *Lampides boeticus*, *Cephonodes hylas*, *Helicoverpa armigera*, *Phalerodonta manleyi*, *Eumeta japonica*, *Pieris brassicae*, *Malacosoma neustria testacea*, *Stathmopoda masinissa*, *Cuphodes diospyrosella*, *Archips xylosteanus*, *Agrotis segetum*, *Tetramoera schistaceana*, *Papilio machaon hippocrates*, *Endoclyta sinensis*, *Lyonetia prunifoliella*, *Phyllonorycter ringoneella*, *Cydia kurokoi*, *Eucoenogenes aestuosa*, *Lobesia botrana*, *Latoia sinica*, *Euzophera batangensis*, *Phalonidia mesotypa*, *Spilosoma imparilis*, *Glyphodes pyloalis*, *Olethreutes mori*, *Tineola bisselliella*, *Endoclyta excrescens*, *Nemapogon granelus*, *Synanthedon hector*, *Cydia pomonella*, *Plutella xylostella*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Sesamia calamistis*, *Scirpophaga incertulas*, *Pediasia teterrellus*, *Phthorimaea operculella*, *Stauropus fagi persimilis*, *Etiella zinckenella*, *Spodoptera exigua*, *Palpifer sexnotata*, *Spodoptera mauritia*, *Scirpophaga innotata*, *Xestia c-nigrum*, *Spodoptera depravata*, *Ephestia kuehniella*, *Angerona prunaria*, *Clostera anastomosis*, *Pseudoplusia includens*, *Matsumuraeses falcana*, *Helicoverpa assulta*, *Autographa nigrisigna*, *Agrotis ipsilon*, *Euproctis pseudoconspersa*, *Adoxophyes orana*,

Caloptilia theivora, *Homona magnanima*, *Ephestia elutella*,
Eumeta minuscula, *Clostera anachoreta*, *Heliothis maritima*,
Sparganothis pilleriana, *Busseola fusca*, *Euproctis*
subflava, *Biston robustum*, *Heliothis zea*, *Aedia leucomelas*,
Narosioideus flavidorsalis, *Viminia rumicis*, *Bucculatrix*
pyrivorella, *Grapholita molesta*, *Spulerina astaurota*,
Ectomyelois pyrivorella, *Chilo suppressalis*, *Acrolepiopsis*
sapporensis, *Plodia interpunctella*, *Hellula undalis*,
Sitotroga cerealella, *Spodoptera litura*, una especie de la
familia Tortricidae (*Eucosma aporema*), *Acleris comariana*,
Scopelodes contractus, *Orgyia thyellina*, *Spodoptera*
frugiperda, *Ostrinia zaguliaevi*, *Naranga aenescens*, *Andraca*
bipunctata, *Paranthrene regalis*, *Acosmeryx castanea*,
Phyllocnistis toparcha, *Endopiza viteana*, *Eupoecillia*
ambiguella, *Anticarsia gemmatalis*, *Cnephasia*
cinereipalpana, *Lymantria dispar*, *Dendrolimus spectabilis*,
Leguminivora glycinivorella, *Maruca testulalis*,
Matsumuraeses phaseoli, *Caloptilia soyella*, *Phyllocnistis*
citrella, *Omiodes indicata*, *Archips fuscocupreanus*,
Acanthopplusia agnata, *Bambalina* sp., *Carposina niponensis*,
Conogethes punctiferalis, *Synanthedon* sp., *Lyonetia*
clerkella, *Papilio helenus*, *Colias erate poliographus*,
Phalera flavescens, las especies de la familia Pieridae
tales como *Pieris rapae crucivora* y *Pieris rapae*, *Euproctis*
similis, *Acrolepiopsis suzukiella*, *Ostrinia nubilalis*,
Mamestra brassicae, *Ascotis selenaria*, *Phtheochroides*
clandestina, *Hoshinoa adumbratana*, *Odonestis pruni*
japonensis, *Triaena intermedia*, *Adoxophyes orana fasciata*,
Grapholita inopinata, *Spilonota ocellana*, *Spilonota*
lechriaspis, *Illiberis pruni*, *Argyresthia conjugella*,
Caloptilia zachrysa, *Archips breviplicanus*, *Anomis flava*,
Pectinophora gossypiella, *Notarcha derogata*, *Diaphania*
indica, *Heliothis virescens* y *Earias cupreoviridis*;

[0115]

las especies del orden Hemiptera tales como *Nezara antennata*, *Stenotus rubrovittatus*, *Graphosoma rubrolineatum*, *Trigonotylus coelestialium*, *Aeschynoteles maculatus*, *Creontiades pallidifer*, *Dysdercus cingulatus*, *Chrysomphalus ficus*, *Aonidiella aurantii*, *Graptosaltria nigrofuscata*, *Blissus leucopterus*, *Icerya purchasi*, *Piezodorus hybneri*, *Lagynotomus elongatus*, *Thaia subrufa*, *Scotinophara lurida*, *Sitobion ibarae*, *Stariodes iwasakii*, *Aspidiotus destructor*, *Taylorilygus pallidulus*, *Myzus mumecola*, *Pseudaulacaspis prunicola*, *Acyrtosiphon pisum*, *Anacanthocoris striicornis*, *Ectometopterus micantulus*, *Eysarcoris lewisi*, *Molipteryx fuliginosa*, *Cicadella viridis*, *Rhopalosiphum rufiabdominalis*, *Saissetia oleae*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aguriahana quercus*, *Lygus spp.*, *Eucерaphis punctipennis*, *Andaspis kashicola*, *Coccus pseudomagnoliarum*, *Cavelerius saccharivorus*, *Galeatus spinifrons*, *Macrosiphoniella sanborni*, *Aonidiella citrina*, *Halyomorpha mista*, *Stephanitis fasciicarina*, *Trioza camphorae*, *Leptocorisa chinensis*, *Trioza quercicola*, *Uhlerites latius*, *Erythroneura comes*, *Paromius exiguus*, *Duplaspidiotus claviger*, *Nephotettix nigropictus*, *Halticicellus insularis*, *Perkinsiella saccharicida*, *Psylla malivorella*, *Anomomeura mori*, *Pseudococcus longispinis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pulvinaria kuwacola*, *Apolygus lucorum*, *Togo hemipterus*, *Toxoptera aurantii*, *Saccharicoccus sacchari*, *Geoica lucifuga*, *Numata mui*, *Comstockaspis perniciosus*, *Unaspis citri*, *Aulacorthum solani*, *Eysarcoris ventralis*, *Bemisia argentifolii*, *Cicadella spectra*, *Aspidiotus hederae*, *Liorhyssus hyalinus*, *Calophya nigridorsalis*, *Sogatella furcifera*, *Megoura crassicauda*, *Brevicoryne brassicae*, *Aphis glycines*, *Leptocorisa oratorius*, *Nephotettix virescens*, *Uroeucon formosum*, *Cyrtopeltis tenuis*, *Bemisia tabaci*, *Lecanium persicae*, *Parlatoria theae*, *Pseudaonidia paeoniae*, *Empoasca*

onukii, *Plautia stali*, *Dysaphis tulipae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Stephanitis pyrioides*, *Ceroplastes ceriferus*, *Parlatoria camelliae*, *Apolygus spinolai*, *Nephotettix cincticeps*, *Glaucias subpunctatus*, *Orthotylus flavosparsus*, *Rhopalosiphum maidis*, *Peregrinus maidis*, *Eysarcoris parvus*, *Cimex lectularius*, *Psylla abietis*, *Nilaparvata lugens*, *Psylla tobirae*, *Eurydema rugosum*, *Schizaphis piricola*, *Psylla pyricola*, *Parlatoreopsis pyri*, *Stephanitis nashi*, *Dysmicoccus wistariae*, *Lepholeucaspis japonica*, *Sappaphis piri*, *Lipaphis erysimi*, *Neotoxoptera formosana*, *Rhopalosiphum nymphaeae*, *Edwardsiana rosae*, *Pinnaspis aspidistrae*, *Psylla alni*, *Speusotettix subfuscus*, *Alnetoidia alneti*, *Sogatella panicicola*, *Adelphocoris lineolatus*, *Dysdercus poecilus*, *Parlatoria ziziphi*, *Uhlerites debile*, *Laodelphax striatellus*, *Eurydema pulchrum*, *Cletus trigonus*, *Clovium punctata*, *Empoasca* spp., *Coccus hesperidum*, *Pachybrachius luridus*, *Planococcus kraunhiae*, *Stenotus binotatus*, *Arboridia apicalis*, *Macrosteles fascifrons*, *Dolycoris baccarum*, *Adelphocoris triannulatus*, *Viteus vitifolii*, *Acanthocoris sordidus*, *Leptocorisa acuta*, *Macropes obnubilus*, *Cletus punctiger*, *Riptortus clavatus*, *Paratrioza cockerelli*, *Aphrophora costalis*, *Lygus disponi*, *Lygus saundersi*, *Crisicoccus pini*, *Empoasca abietis*, *Crisicoccus matsumotoi*, *Aphis craccivora*, *Megacopta punctatissima*, *Eysarcoris guttiger*, *Lepidosaphes beckii*, *Diaphorina citri*, *Toxoptera citricidus*, *Planococcus citri*, *Dialeurodes citri*, *Aleurocanthus spiniferus*, *Pseudococcus citriculus*, *Zyginella citri*, *Pulvinaria citricola*, *Coccus discrepans*, *Pseudaonidia duplex*, *Pulvinaria aurantii*, *Lecanium corni*, *Nezara viridula*, *Stenodema calcaratum*, *Rhopalosiphum padi*, *Sitobion akebiae*, *Schizaphis graminum*, *Sorhoanus tritici*, *Brachycaudus helichrysi*, *Carpocoris purpureipennis*, *Myzus persicae*, *Hyalopterus pruni*, *Aphis farinose yanagicola*,

Metasalis populi, *Unaspis yanonensis*, *Mesohomotoma camphorae*, *Aphis spiraecola*, *Aphis pomi*, *Lepidosaphes ulmi*, *Psylla mali*, *Heterocordylus flavipes*, *Myzus malisuctus*, *Aphidonuguis mali*, *Orientus ishidai*, *Ovatus malicolens*, *Eriosoma lanigerum*, *Ceroplastes rubens* y *Aphis gossypii*;

[0116]

las especies del orden Coleoptera tales como *Xystrocera globosa*, *Paederus fuscipes*, *Eucetonia roelofsi*, *Callosobruchus chinensis*, *Cylas formicarius*, *Hypera postica*, *Echinocnemus squameus*, *Oulema oryzae*, *Donacia provosti*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Colasposoma dauricum*, *Euscepes postfasciatus*, *Epilachna varivestis*, *Acanthoscelides obtectus*, *Diabrotica virgifera virgifera*, *Involvulus cupreus*, *Aulacophora femoralis*, *Bruchus pisorum*, *Epilachna vigintioctomaculata*, *Carpophilus dimidiatus*, *Cassida nebulosa*, *Luperomorpha tenebrosa*, *Phyllotreta striolata*, *Psacotha hilaris*, *Aeolesthes chrysothrix*, *Curculio sikkimensis*, *Carpophilus hemipterus*, *Oxycetonia jucunda*, *Diabrotica* spp., *Mimela splendens*, *Sitophilus zeamais*, *Tribolium castaneum*, *Sitophilus oryzae*, *Palorus subdepressus*, *Melolontha japonica*, *Anoplophora malasiaca*, *Neatus picipes*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Diabrotica undecimpunctata howardi*, *Sphenophorus venatus*, *Crioceris quatuordecimpunctata*, *Conotrachelus nenuphar*, *Ceuthorrhynchidius albosuturalis*, *Phaedon brassicae*, *Lasioderma serricorne*, *Sitona japonicus*, *Adoretus tenuimaculatus*, *Tenebrio molitor*, *Basilepta balyi*, *Hypera nigrirostris*, *Chaetocnema concinna*, *Anomala cuprea*, *Heptophylla picea*, *Epilachna vigintioctopunctata*, *Diabrotica longicornis*, *Eucetonia pilifera*, *Agriotes* spp., *Attagenus unicolor japonicus*, *Pagria signata*, *Anomala rufocuprea*, *Palorus ratzeburgii*, *Alphitobius laevigatus*, *Anthrenus verbasci*, *Lyctus brunneus*, *Tribolium confusum*, *Medythia nigrobilineata*, *Xylotrechus pyrrhoderus*, *Epitrix*

cucumeris, *Tomicus piniperda*, *Monochamus alternatus*, *Popillia japonica*, *Epicauta gorhami*, *Sitophilus zeamais*, *Rhynchites heros*, *Listroderes costirostris*, *Callosobruchus maculatus*, *Phyllobius armatus*, *Anthonomus pomorum*, *Linnaeidea aenea* y *Anthonomus grandis*;

[0117]

las especies del orden Diptera tales como *Culex pipiens pallens*, *Pegomya hyoscyami*, *Liriomyza huidobrensis*, *Musca domestica*, *Chlorops oryzae*, *Hydrellia sasakii*, *Agromyza oryzae*, *Hydrellia griseola*, *Ophiomyia phaseoli*, *Dacus cucurbitae*, *Drosophila suzukii*, *Rhacochlaena japonica*, *Muscina stabulans*, las especies de la familia Phoridae tales como *Megaselia spiracularis*, *Clogmia albipunctata*, *Tipula aino*, *Phormia regina*, *Culex tritaeniorhynchus*, *Anopheles sinensis*, *Hylemya brassicae*, *Asphondylia* sp., *Delia platura*, *Delia antiqua*, *Rhagoletis cerasi*, *Culex pipiens molestus* Forskal, *Ceratitis capitata*, *Bradysia agrestis*, *Pegomya cunicularia*, *Liriomyza sativae*, *Liriomyza bryoniae*, *Chromatomyia horticola*, *Liriomyza chinensis*, *Culex quinquefasciatus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Liriomyza trifolii*, *Liriomyza sativae*, *Dacus dorsalis*, *Dacus tsuneonis*, *Sitodiplosis mosellana*, *Meromiza nigriventris*, *Anastrepha ludens* y *Rhagoletis pomonella*;

[0118]

las especies del orden Hymenoptera tales como *Pristomyrmex pungens*, la especie de la familia Bethyridae, *Monomorium pharaonis*, *Pheidole noda*, *Athalia rosae*, *Dryocosmus kuriphilus*, *Formica fusca japonica*, las especies de la subfamilia Vespinae, *Athalia infumata infumata*, *Arge pagana*, *Athalia japonica*, *Acromyrmex* spp., *Solenopsis* spp., *Arge mali* y *Ochetellus glaber*;

[0119]

las especies del orden Orthoptera tales como *Homorocoryphus lineosus*, *Gryllotalpa* sp., *Oxya hyla intricata*, *Oxya*

yezoensis, *Locusta migratoria*, *Oxya japonica*,
Homorocoryphus jezoensis y *Teleogryllus emma*;

[0120]

las especies del orden Thysanoptera tales como *Selenothrips rubrocinctus*, *Stenchaetothrips biformis*, *Haplothrips aculeatus*, *Ponticulothrips diospyrosi*, *Thrips flavus*, *Anaphothrips obscurus*, *Liothrips floridensis*, *Thrips simplex*, *Thrips nigropilosus*, *Heliothrips haemorrhoidalis*, *Pseudodendrothrips mori*, *Microcephalothrips abdominalis*, *Leeuwenia pasanii*, *Litotetothrips pasaniae*, *Scirtothrips citri*, *Haplothrips chinensis*, *Mycterothrips glycines*, *Thrips setosus*, *Scirtothrips dorsalis*, *Dendrothrips minowai*, *Haplothrips niger*, *Thrips tabaci*, *Thrips alliorum*, *Thrips hawaiiensis*, *Haplothrips kurdjumovi*, *Chirothrips manicatus*, *Frankliniella intonsa*, *Thrips coloratus*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips palmi*, *Frankliniella liliivora* y *Liothrips vaneeckei*;

[0121]

las especies del orden Acari tales como *Leptotrombidium akamushi*, *Tetranychus ludeni*, *Dermacentor variabilis*, *Tetranychus truncatus*, *Ornithonyssus bacoti*, *Demodex canis*, *Tetranychus viennensis*, *Tetranychus kanzawai*, las especies de la familia Ixodidae tales como *Rhipicephalus sanguineus*, *Cheyletus malaccensis*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides farinae*, *Latrodectus hasseltii*, *Dermacentor taiwanicus*, *Acaphylla theavagrans*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Aculops lycopersici*, *Ornithonyssus sylvairum*, *Tetranychus urticae*, *Eriophyes chibaensis*, *Sarcoptes scabiei*, *Haemaphysalis longicornis*, *Ixodes scapularis*, *Tyrophagus similis*, *Cheyletus eruditus*, *Panonychus citri*, *Cheyletus moorei*, *Brevipalpus phoenicis*, *Octodectes cynotis*, *Dermatophagoides ptrenyssnus*, *Haemaphysalis flava*, *Ixodes ovatus*, *Phyllocoptruta citri*, *Aculus schlechtendali*, *Panonychus ulmi*, *Amblyomma*

americanum, *Dermanyssus gallinae*, *Rhyzoglyphus robini* y *Sancassania* sp.;

[0122]

las especies del orden Isoptera tales como *Reticulitermes miyatakei*, *Incisitermes minor*, *Coptotermes formosanus*, *Hodotermopsis japonica*, *Reticulitermes* sp., *Reticulitermes flaviceps amamianus*, *Glyptotermes kushimensis*, *Coptotermes guangzhouensis*, *Neotermes koshunensis*, *Glyptotermes kodamai*, *Glyptotermes satsumensis*, *Cryptotermes domesticus*, *Odontotermes formosanus*, *Glyptotermes nakajimai*, *Pericapritermes nitobei* y *Reticulitermes speratus*;

[0123]

las especies del orden Blattodea tales como *Periplaneta fuliginosa*, *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta brunnea*, *Blattella lituricollis*, *Periplaneta japonica* y *Periplaneta americana*;

[0124]

las especies del orden Siphonaptera tales como *Pulex irritans*, *Ctenocephalides felis* y *Ceratophyllus gallinae*;

[0125]

las especies del filo Nematoda tales como *Nothotylenchus acris*, *Aphelenchoides besseyi*, *Pratylenchus penetrans*, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Globodera rostochiensis*, *Meloidogyne javanica*, *Heterodera glycines*, *Pratylenchus coffeae*, *Pratylenchus neglectus* y *Tylenchus semipenetrans*; y

[0126]

las especies de Mollusca tales como *Pomacea canaliculata*, *Achatina fulica*, *Meghimatium bilineatum*, *Lehmannina valentiana*, *Limax flavus* y *Acusta despecta sieboldiana*.

[0127]

Además, el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención también tiene un fuerte efecto insecticida sobre *Tuta absoluta*.

[0128]

Además, los ácaros y las garrapatas parásitas en animales también están incluidos en las plagas blanco, y los ejemplos incluyen las especies de la familia Ixodidae tales como *Boophilus microplus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis campanulata*, *Haemaphysalis concinna*, *Haemaphysalis japonica*, *Haemaphysalis kitaokai*, *Haemaphysalis ias*, *Ixodes ovatus*, *Ixodes nipponensis*, *Ixodes persulcatus*, *Amblyomma testudinarium*, *Haemaphysalis megaspinosa*, *Dermacentor reticulatus* y *Dermacentor taiwanensis*; *Dermanyssus gallinae*; las especies del género *Ornithonyssus* tales como *Ornithonyssus sylviarum* y *Ornithonyssus bursa*; las especies de la familia Trombiculidae tales como *Eutrombicula wichmanni*, *Leptotrombidium akamushi*, *Leptotrombidium pallidum*, *Leptotrombidium fuji*, *Leptotrombidium tosa*, *Neotrombicula autumnalis*, *Eutrombicula alfreddugesi* y *Helenicula miyagawai*; las especies de la familia Cheyletidae tales como *Cheyletiella yasguri*, *Cheyletiella parasitivorax* y *Cheyletiella blakei*; las especies de la superfamilia Sarcoptoidea tales como *Psoroptes cuniculi*, *Chorioptes bovis*, *Otodectes cynotis*, *Sarcoptes scabiei* y *Notoedres cati*; y las especies de la familia Demodicidae tales como *Demodex canis*.

[0129]

Otras plagas blanco incluyen pulgas que incluyen insectos sin alas ectoparásitos pertenecientes al orden Siphonaptera, más específicamente, las especies pertenecientes a las familias Pulicidae y Ceratophyllidae. Los ejemplos de las especies pertenecientes a la familia Pulicidae incluyen *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Echidnophaga gallinacea*, *Xenopsylla*

cheopis, *Leptopsylla segnis*, *Nosopsyllus fasciatus* y *Monopsyllus anisus*.

[0130]

Otras plagas blanco incluyen ectoparásitos, por ejemplo, las especies del suborden Anoplura tales como *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus asini*, *Dalmalinia ovis*, *Linognathus vituli*, *Haematopinus suis*, *Phthirus pubis* y *Pediculus capitis*; las especies del suborden Mallophaga tales como *Trichodectes canis*; y plagas de insectos dípteros hematófagos tales como *Tabanus trigonus*, *Culicoides schultzei* y *Simulium ornatum*. Además, los ejemplos de endoparásitos incluyen nematodos tales como nematodos pulmonares, tricocéfalos, gusanos nodulares, gusanos parasitarios endogástricos, ascáridos y filarias; cestodos; cestodos tales como *Spirometra erinacei*, *Diphyllobothrium latum*, *Dipylidium caninum*, *Multiceps multiceps*, *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*; trematodos tales como *Schistosoma japonicum* y *Fasciola hepatica*; y protozoos tales como coccidios, *Plasmodium*, *Sarcocystis* intestinales, *Toxoplasma* y *Cryptosporidium*.

El compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención o una de sus sales se puede administrar interna o externamente.

[0131]

El insecticida agrícola y hortícola que comprende el compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención o una sal de este como un ingrediente activo tiene un efecto control notable sobre las plagas anteriormente descritas, que dañan los cultivos de tierras bajas, cultivos de campo, árboles frutales, verduras, otros cultivos, plantas con flores ornamentales, etc. El efecto

deseado se puede obtener cuando el insecticida agrícola y hortícola se aplica en viveros a las plántulas, arrozales, campos, árboles frutales, verduras, otros cultivos, plantas con flores ornamentales, etc., y sus semillas, agua de arroz, follaje, medios de cultivo, tales como el suelo, o similares alrededor del momento previsto de infestación de plagas, es decir, antes de la infestación, o después de la confirmación de la infestación. En formas de realización particularmente preferibles, la aplicación del insecticida agrícola y hortícola utiliza la llamada penetración y translocación. Es decir, el suelo del vivero, suelo en los orificios de trasplante, pie de planta, agua de riego, agua de cultivo en el cultivo hidropónico, o similares se trata con el insecticida agrícola y hortícola para permitir que cultivos, plantas con flores ornamentales, etc., absorben el compuesto de la presente invención a través de las raíces a través del suelo o de otra manera.

[0132]

Los ejemplos de plantas útiles a las que se puede aplicar el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención incluyen, pero sin limitación particular, cereales (por ejemplo, arroz, cebada, trigo, centeno, avena, maíz, etc.), legumbres (por ejemplo, soja, porotos azuki, habas, arvejas, porotos, maníes, etc.), árboles frutales y frutas (por ejemplo, manzanas, cítricos, peras, uvas, duraznos, ciruelas, cerezas, nueces, castañas, almendras, bananas, etc.), verduras de hoja y fruto (por ejemplo, repollos, tomates, espinacas, brócoli, lechuga, cebollas, cebollas verdes (cebollinos y cebollas verdeo), pimientos verdes, berenjenas, frutillas, cultivos de pimiento, okra, cebollinos chinos, etc.), verduras de raíz (por ejemplo, zanahorias, papas, batatas, taros, rábanos japoneses, nabos, raíces de loto, raíces de bardana, ajo, cebollín chino, etc.), cultivos para el procesamiento (por

ejemplo, algodón, cáñamo, remolacha, lúpulo, caña de azúcar, remolacha azucarera, aceitunas, caucho, café, tabaco, té, etc.), calabazas (por ejemplo, calabazas japonesas, pepinos, sandías, melones dulces orientales, melones, etc.), pastos (por ejemplo, pasto ovinillo, sorgo, pasto timothy, trébol, alfalfa, etc.), césped (por ejemplo, césped de Corea, agrostis, etc.), especias y cultivos de aromáticas y cultivos ornamentales (por ejemplo, lavanda, romero, tomillo, perejil, pimienta, jengibre, etc.), plantas con flores ornamentales (por ejemplo, crisantemo, rosa, clavel, orquídea, tulipán, lirio, etc.), árboles de jardín (por ejemplo, árboles ginkgo, cerezos, aucuba japonés, etc.) y los árboles forestales (por ejemplo, *Abies sachalinensis*, *Picea jezoensis*, pino, cedro amarillo, cedro japonés, ciprés hinoki, eucalipto, etc.).

[0133]

Las "plantas" mencionadas anteriormente también incluyen plantas provistas de tolerancia a herbicidas por una técnica de fitomejoramiento clásica o una técnica de recombinación de genes. Los ejemplos de tal tolerancia a herbicidas incluyen la tolerancia a los inhibidores de HPPD, tales como isoxaflutol; inhibidores de ALS, tales como imazetapir y tifensulfurona-metilo; inhibidores de EPS sintasa, tales como glifosato; inhibidores de glutamina sintetasa, tales como glufosinato; inhibidores de acetil-CoA carboxilasa, tales como setoxidim; u otros herbicidas, tales como bromoxinilo, dicamba y 2,4-D.

[0134]

Los ejemplos de las plantas proporcionadas con tolerancia a los herbicidas por una técnica de fitomejoramiento clásico incluyen variedades de colza, trigo, girasol y arroz tolerantes a la familia de imidazolinona de herbicidas inhibidores de ALS tales como imazetapir, y tales plantas se venden bajo el nombre

comercial de Clearfield (marca registrada). También se incluye una variedad de soja provista de tolerancia a la familia de sulfonil urea de herbicidas inhibidores de ALS tales como tifensulfurona-metilo mediante una técnica de fitomejoramiento clásico, y esto se vende bajo el nombre comercial de soja STS. También se incluyen las plantas provistas de tolerancia a inhibidores de acetil-CoA carboxilasa tales como herbicidas y herbicidas triona oxima y herbicidas del ácido fenoxi ariloxi propiónico mediante una técnica fenoxi ariloxi clásico, por ejemplo, el maíz SR y similares.

Las plantas provistas de tolerancia a los inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa se describen en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 7175-7179 (1990), y similares. Además, las mutantes de acetil-CoA carboxilasa resistentes a inhibidores de acetil-CoA carboxilasa se informan en Weed Science, 53, 728-746 (2005), y similares, y por la introducción del gen de tal mutante de acetil-CoA carboxilasa en las plantas por una técnica de recombinación de genes, o introduciendo una mutación que confiere resistencia en acetil-CoA carboxilasa de las plantas, las plantas tolerantes a acetil-CoA carboxilasa se pueden manipular genéticamente. En forma alternativa, mediante la introducción de un ácido nucleico que causa mutación por sustitución de base en las células de planta (un ejemplo típico de esta técnica es la técnica de quimeroplastia). Para permitir la mutación por sustitución específica de sitio en los aminoácidos codificados por un gen de acetil-CoA carboxilasa, un gen de ALS o similares de las plantas, se pueden manipular genéticamente a las plantas tolerantes a los inhibidores de acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de ALS tolerantes o similares. El insecticida agrícola y hortícola de la presente invención también se puede aplicar a estas plantas.

[0135]

Además, los ejemplos de toxinas expresadas en las plantas modificadas genéticamente incluyen proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; δ -endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 y Cry9C, y otras proteínas insecticidas, tales como VIP1, VIP2, VIP3 y VIP3A; proteínas insecticidas de nematodos; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de araña, toxinas de abeja y neurotoxinas específicas de insectos; toxinas de hongos filamentosos; lectinas de plantas; aglutinina; inhibidores de la proteasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores patatina, cistatina y papaína; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina y briodina; enzimas que metabolizan esteroides, tales como 3-hidroxi esteroide oxidasa, ecdiesterioide-UDP-glucosiltransferasa y colesterol oxidasa; inhibidores de ecdisona; HMG-CoA reductasa; inhibidores de los canales de iones, tales como inhibidores de los canales de sodio e inhibidores del canal de calcio; esterasa de la hormona juvenil; receptores de hormonas diuréticas; estilbeno sintasa; bibencil sintasa; quitinasa; y glucanasa.

[0136]

También se incluyen las toxinas híbridas, toxinas parcialmente deficientes y toxinas modificadas derivadas de los siguientes: proteínas δ -endotoxinas tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1, Cry9C, Cry34Ab y Cry35Ab, y otras proteínas insecticidas tales como VIP1, VIP2, VIP3 y VIP3A. La toxina híbrida se puede producir mediante la combinación de algunos dominios de estas proteínas de manera diferente a partir de la combinación original en la naturaleza con el uso de una

técnica de recombinación. Como la toxina parcialmente deficiente, se conoce una toxina Cry1Ab en la que se elimina una parte de la secuencia de aminoácidos. En la toxina modificada, se sustituyen uno o más aminoácidos de una toxina natural.

Los ejemplos de las toxinas anteriores y plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar estas toxinas se describen en EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878, WO 03/052073, etc.

[0137]

Debido a las toxinas contenidas en tales plantas modificadas genéticamente, las plantas exhiben resistencia a las plagas, en particular, plagas de insectos de coleópteros, plagas de insectos hemípteros, plagas de insectos dípteros, plagas de insectos lepidópteros y nematodos. Las tecnologías descritas anteriormente y el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención se puede usar combinación o utilizar.

[0138]

Con el fin de controlar las plagas blanco, el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención, con o sin dilución o suspensión en agua, etc. apropiada, se aplica a plantas potencialmente infestadas con las plagas de insectos o nematodos blanco en una cantidad efectiva para el control de las plagas de insectos o nematodos. Por ejemplo, con el fin de controlar las plagas de insectos y nematodos que pueden dañar las plantas de cultivo tales como árboles frutales, cereales y vegetales, se puede realizar aplicación foliar y tratamiento de semillas, tales como inmersión, recubrimiento de polvo y el revestimiento peróxido de calcio. Además, el tratamiento de suelo o similares, también se puede realizar para permitir que las plantas absorban agroquímicos través de sus raíces. Los ejemplos de tal tratamiento incluyen incorporación al suelo

entero, tratamiento de la hilera de plantación, incorporación al lecho de siembra, tratamiento de plantines, tratamiento del orificio de plantación, tratamiento del pie de la planta, recubrimiento superior, tratamiento de cajas de vivero para arroz con cáscara, y aplicación sumergida. Además, también se puede realizar la aplicación de medios de cultivo en el cultivo hidropónico, tratamiento de vapores, inyección en el tronco y similares.

Además, el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención, con o sin dilución o suspensión en agua adecuada, etc., se puede aplicar a los sitios potencialmente infestados con las plagas en una cantidad efectiva para el control de las plagas. Por ejemplo, se puede aplicar directamente a las plagas de grano almacenado, plagas de las casas, plagas sanitarias, plagas forestales, etc., y también se puede utilizar para el recubrimiento de materiales de construcción de viviendas, para el tratamiento de vapores, o como una formulación de cebo.

[0139]

Los ejemplos de métodos para el tratamiento de semillas incluyen inmersión de las semillas en un fluido diluido o sin diluir de una formulación líquida o sólida para la penetración de los productos agroquímicos en las semillas; mezcla o recubrimiento de polvo de las semillas con una formulación sólida o líquida para la adhesión de la formulación sobre las superficies de las semillas; recubrimiento de semillas con una mezcla de una formulación sólida o líquida y un portador adhesivo tal como resinas y polímeros; y la aplicación de una formulación sólida o líquida a la vecindad de las semillas al mismo tiempo que la siembra.

El término "semilla" en el tratamiento de semillas mencionado anteriormente se refiere a un cuerpo de la

planta que está en las etapas tempranas de cultivo y se utiliza para la propagación de la planta. Los ejemplos incluyen, además de la llamada semilla, un cuerpo de planta para la propagación vegetativa, tal como un bulbo, un tubérculo, una semilla de papa, un bulbillo, un propágulo, un vástago discoide y un vástago utilizado para e corte.

El término "suelo" o "medio de cultivo" en el método de la presente invención para el uso de un insecticida agrícola y hortícola se refiere a un medio de soporte para el cultivo, en particular un medio de soporte que permite a las plantas de cultivo extender sus raíces el mismo, y los materiales no están particularmente limitados, siempre que permitan que las plantas crezcan. Los ejemplos del medio de soporte incluyen lo que se llama suelos, alfombrillas de plántulas y el agua, y ejemplos específicos de los materiales incluyen arena, piedra pómez, vermiculita, tierra de diatomeas, agar, sustancias gelatinosas, sustancias de alto peso molecular, lana de roca, lana de vidrio, trozos de madera y corteza.

[0140]

Los ejemplos de métodos de aplicación al follaje de los cultivos o a las plagas de grano almacenado, plagas de las casas, plagas sanitarias, plagas forestales, etc. incluyen la aplicación de una formulación líquida, tal como un concentrado emulsionable y un fluido, o una formulación sólida, tal como un polvo humectable y un gránulo dispersable en agua, después de la dilución apropiada en agua; aplicación de polvo; y vapores.

Los ejemplos de métodos de aplicación al suelo incluyen la aplicación de una formulación líquida diluida en agua o sin diluir al pie de las plantas, viveros para plántulas, o similares; aplicación de un gránulo al pie de las plantas, lechos de vivero para plántulas, o similares; aplicación de un polvo, un polvo humectable, un gránulo

dispersable en agua, un gránulo o similar sobre el suelo y la posterior incorporación de la formulación en el suelo entero antes de la siembra o trasplante; y la aplicación de un polvo, un polvo humectable, un gránulo dispersable en agua, un gránulo o similar, en los orificios de plantación, hileras de plantación o similares antes de la siembra o plantación.

[0141]

Para las cajas de vivero para el arroz con cáscara, por ejemplo, se puede aplicar un polvo, un gránulo dispersable en agua, un gránulo o similar, aunque la formulación adecuada puede variar de acuerdo con el tiempo de aplicación, en otras palabras, de acuerdo con la etapa de cultivo, tal como el tiempo de la siembra, el período de invernadero y tiempo de siembra. Una formulación tal como un polvo, un gránulo dispersable en agua y un gránulo se puede mezclar con suelo del vivero. Por ejemplo, tal formulación se incorpora en lecho de siembra, cobertura del suelo o suelo entero. Simplemente, el suelo de vivero y tal formulación se pueden colocar en capas alternadas.

En la aplicación a arrozales, una formulación sólida, como un jumbo, un envase, un gránulo y un gránulo dispersable en agua, o una formulación líquida, tal como un fluido y un concentrado emulsionable, se aplica por lo general a los arrozales inundados. En un período de plantación de arroz, una formulación adecuada, como tal o después de mezclarse con un fertilizante, se puede aplicar sobre el suelo o se inyecta en el suelo. Además, un concentrado emulsionable, un fluido o similar se pueden aplicar a la fuente de suministro de agua para los arrozales, tales como una entrada de agua y un dispositivo de irrigación. En este caso, el tratamiento se puede lograr con el suministro de agua y por lo tanto se logra de una manera de ahorro de mano de obra.

[0142]

En el caso de cultivos de campo, sus semillas, medios de cultivo en la proximidad de sus plantas, o similares se pueden tratar en el período de siembra al cultivo de plántulas. En el caso de las plantas, cuyas semillas se siembran directamente en el campo, además de un tratamiento directo de semillas, se prefiere el tratamiento el pie de la planta durante el cultivo. En forma específica, el tratamiento se puede realizar mediante, por ejemplo, la aplicación de un gránulo al suelo, o remojo del suelo con una formulación en forma líquida diluida en agua o sin diluir. Otro tratamiento preferible es la incorporación de un gránulo en un medio de cultivo antes de la siembra.

En el caso de las plantas de cultivo para trasplantar, los ejemplos preferibles del tratamiento en el período de siembra del cultivo de las plántulas, incluyen además del tratamiento de semillas directa, tratamiento de remojo de los lechos de vivero para las plántulas con una formulación en forma líquida; y la aplicación de gránulos a los lechos de vivero para las plántulas. También se incluye el tratamiento de los orificios de plantación con un gránulo; y la incorporación de un gránulo en medios de cultivo en la proximidad de puntos de plantación en el momento de la plantación fix.

El insecticida agrícola y hortícola de la presente invención se utiliza comúnmente como una formulación conveniente para la aplicación, que se prepara en el método usual para la preparación de formulaciones agroquímicas.

Es decir, el compuesto heterocíclico condensado representado por la fórmula general (1) de la presente invención o una sal de este y un portador inactivo apropiado, y si es necesario un adyuvante, se mezclan en una relación apropiada, y a través de la etapa de disolución, separación, suspensión, mezcla, impregnación,

adsorción y/o adhesión, se formulan en una forma apropiada para la aplicación, tal como un concentrado en suspensión, un concentrado emulsionable, un concentrado soluble, un polvo humectable, un gránulo dispersable en agua, un gránulo, una polvo, un comprimido y un envase.

[0143]

La composición (insecticida o agrícola y hortícola o agente de control del parásito animal) de la presente invención puede contener opcionalmente un aditivo usualmente utilizado para formulaciones agroquímicas o agentes de control de parásitos de animales, además del ingrediente activo. Los ejemplos del aditivo incluyen portadores tales como portadores sólidos o líquidos, tensioactivos, dispersantes, agentes humectantes, aglutinantes, adherentes, espesantes, colorantes, extendedores, agentes de adhesión/extensión, agentes anticongelantes, agentes anti-aglutinantes, desintegrantes y agentes estabilizantes. Si es necesario, también se pueden usar conservantes, fragmentos de plantas, etc. como aditivo. Uno de estos aditivos se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar en combinación.

[0144]

Los ejemplos de los portadores sólidos incluyen minerales naturales, tales como cuarzo, arcilla, caolinita, pirofilita, sericita, talco, bentonita, arcilla ácida, atapulgita, zeolita y diatomita; sales inorgánicas, tales como carbonato de calcio, sulfato de amonio, sulfato de sodio y cloruro de potasio; portadores sólidos orgánicos, tales como ácido silícico sintético, silicatos sintéticos, almidón, celulosa y polvos vegetales (por ejemplo, aserrín, cáscara de coco, mazorca de maíz, tallo de tabaco, etc.); portadores plásticos, tales como polietileno, polipropileno y cloruro de polivinilideno; urea; materiales inorgánicos huecos; materiales de plástico hueco; y sílice ahumado

(carbón blanco). Uno de estos portadores sólidos se puede usar solo y también dos o más de ellos se pueden usar en combinación.

[0145]

Los ejemplos de los portadores líquidos incluyen alcoholes que incluyen alcoholes monohídricos, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol, y alcoholes polihídricos, tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol y glicerina; compuestos de poliol, tales como propilenglicol éter; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona y ciclohexanona; éteres, tales como éter etílico, dioxano, etilen glicol monoetil éter, dipropil éter y tetrahidrofurano; hidrocarburos alifáticos, tales como parafinas normales, nafteno, isoparafina, querosén y aceite mineral; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, solvente nafta y alquil naftaleno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo, ftalato de diisopropilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo y adipato de dimetilo; lactonas, tales como γ -butirolactona; amidas, tales como dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida y N-alquil pirrolidinona; nitrilos, tales como acetonitrilo; compuestos de azufre, tales como dimetilsulfóxido; aceites vegetales, tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de semilla de algodón y aceite de ricino; y agua. Uno de estos vehículos líquidos se pueden usar solos, y también dos o más de ellos se pueden usar en combinación.

[0146]

Los ejemplos de tensioactivos utilizados como dispersante o el agente de humectación/ extensión incluyen

tensioactivos no iónicos, tales como éster de orbitano de ácido graso, éster de polioxietilen sorbitano ácido graso, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de polioxietileno, éster de ácido de resina de polioxietileno, diéster de ácido graso de polioxietileno, polioxietilen alquil éter, polioxietilen alquil aril éter, polioxietilen alquil fenil éter, polioxietilen alquil fenil éter, polioxietilen dialquil fenil éter, condensados de polioxietilen alquil fenil éter-formaldehído, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros en bloque de poliestireno-polioxietileno, copolímeros en bloque de alquil polioxietileno-polipropilen éter, polioxietilen alquilamina, polioxietilen amida de ácido graso, polioxietilen bis(fenil éter) de ácido graso, polialquilen bencil fenil éter, polioxialquilen estiril fenil éter, acetileno diol, acetileno diol añadido a polioxialquilen, silicona tipo polioxietilen éter, tensioactivos fluorados, aceite de ricino polioxietilenado y aceite de ricino polioxietilenado hidrogenado; tensioactivos aniónicos, tales como sulfatos de alquilo, sulfatos de polioxietilen alquil éter, sulfatos de polioxietilen alquil fenil éter, sulfatos de polioxietilen estéril fenil éter, sulfonatos de alquylbenceno, sulfonatos de alquylarilo, lignosulfonatos, sulfosuccinatos de alquilo, sulfonatos de naftaleno, sulfonatos de alquylnaftaleno, sales de condensados de ácido-formaldehído naftalenosulfónico, sales de condensados de ácido alquylnaftalensulfónico-formaldehído, sales de ácidos grasos, sales de ácidos policarboxílicos, poliacrilatos, sarcosinatos de N-metil-ácidos grasos, resinatos, fosfatos de polioxietilen alquil éter y fosfatos de polioxietilen alquil fenil éter; tensioactivos catiónicos que incluyen sales de alquil amina, tales como clorhidrato de lauril amina, clorhidrato de estearil amina, clorhidrato de oleil

amina, acetato de estearil amina, acetato de estearil aminopropil amina, cloruro de alquil trimetil amonio y cloruro de alquil dimetil benzalconio; y agentes tensioactivos anfóteros, tales como tensioactivos anfóteros tipo aminoácido o tipo betaína. Uno de estos tensioactivos se puede usar solo, y también se pueden usar dos o más de ellos en combinación.

[0147]

Los ejemplos de los aglutinantes o los adhesivos incluyen carboximetilcelulosa o sales de estos, dextrina, almidón soluble, goma de xantano, goma guar, sacarosa, polivinilpirrolidona, goma arábica, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, poliacrilato de sodio, polietilenglicoles con un peso molecular promedio de 6.000 a 20.000, óxidos de polietileno con un peso molecular promedio de 100.000 a 5.000.000, fosfolípidos (por ejemplo, cefalina, lecitina, etc.), polvo de celulosa, dextrina, almidón modificado, compuestos quelantes de ácido poliaminocarboxílico, polivinilpirrolidona reticulada, copolímeros de ácido maleico-estireno, copolímeros de ácido (met) acrílico, hemi ésteres de polímero de alcohol polihídrico y anhídrido dicarboxílico, sulfonatos de poliestireno soluble en agua, parafina, terpeno, resinas de poliamida, poliacrilatos, polioxietileno, ceras, polivinil alquil éter, condensados de alquilfenol-formaldehído y emulsiones de de resina sintética.

[0148]

Los ejemplos de los espesantes incluyen polímeros solubles en agua, tales como goma de xantano, goma guar, goma de diutano, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímeros de carboxivinilo, polímeros acrílicos, compuestos de almidón y polisacáridos; y polvos finos inorgánicos, tales como bentonita de alta calidad y sílice ahumado (carbón blanco).

[0149]

Los ejemplos de los colorantes incluyen pigmentos inorgánicos, tales como óxido de hierro, óxido de titanio y azul de Prusia; y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, colorantes azoicos y colorantes de ftalocianina metálica.

[0150]

Los ejemplos de los agentes anticongelantes incluyen alcoholes polihídricos, tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol y glicerina.

[0151]

Los ejemplos de los adyuvantes que sirven para evitar el apelmazamiento o facilitar la desintegración incluyen polisacáridos (almidón, ácido algínico, manosa, galactosa, etc.), polivinilpirrolidona, sílice ahumado (carbón blanco), goma de éster, resina de petróleo, tripolifosfato de sodio, hexametafosfato de sodio, estearatos metálicos, polvo de celulosa, dextrina, copolímeros de metacrilato, polivinilpirrolidona, compuestos quelantes de ácidos poliaminocarboxílicos, copolímeros de estireno sulfonado-isobutileno-anhídrido maleico y copolímeros de injerto de almidón-poliacrilonitrilo.

[0152]

Los ejemplos de los agentes estabilizantes incluyen desecantes, tales como zeolita, cal y óxido de magnesio; antioxidantes, tales como compuestos fenólicos, compuestos de amina, compuestos de azufre y compuestos de ácido fosfórico; y absorbentes de luz ultravioleta, tales como compuestos de ácido salicílico y compuestos de benzofenona.

[0153]

Los ejemplos de los conservantes incluyen sorbato de potasio y 1,2-benzotiazolin-3-ona.

Además, otros adyuvantes que incluyen agentes de extensión funcionales, potenciadores de la actividad tales

como inhibidores metabólicos (butóxido de piperonilo, etc.), agentes anticongelantes (propilenglicol, etc.), antioxidantes (BHT etc.) y absorbentes de ultravioleta también se pueden utilizar si es necesario.

[0154]

La cantidad del compuesto ingrediente activo en el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención se puede ajustar según sea necesario, y, básicamente, la cantidad del compuesto ingrediente activo se selecciona adecuadamente del intervalo de 0,01 a 90 partes en peso en 100 partes en peso del insecticida agrícola y hortícola. Por ejemplo, en el caso en que el insecticida agrícola y hortícola es un polvo, un gránulo, un concentrado emulsionable o un polvo humectable, es adecuado que la cantidad del compuesto ingrediente activo sea de 0,01 a 50 partes en peso (0,01 a 50% en peso con respecto al peso total del insecticida agrícola y hortícola).

[0155]

La tasa de aplicación del insecticida agrícola y hortícola de la presente invención puede variar con diversos factores, por ejemplo, el propósito, la plaga blanco, las condiciones de crecimiento de los cultivos, la tendencia de la infestación de plagas, el clima, las condiciones ambientales, la forma de dosis, el método de aplicación, el lugar de aplicación, el tiempo de aplicación, etc., pero básicamente, la tasa de aplicación del compuesto de ingrediente activo se selecciona adecuadamente del rango de 0,001 g a 10 kg, y con preferencia de 0,01 g a 1 kg por 10 acres de acuerdo con el propósito.

Además, para la expansión de la variedad de plagas blanco y el tiempo apropiado para el control de plagas, o para la reducción de dosis, el insecticida agrícola y hortícola de la presente invención se puede utilizar

después de mezclarse con otros insecticidas agrícolas y hortícolas, acaricidas, nematocidas, microbicidas, bioplaguicidas y/o similares. Además, el insecticida agrícola y hortícola se puede usar después del mezclado con herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fertilizantes y/o similares de acuerdo con la situación.

[0156]

Los ejemplos de tales insecticidas agrícolas y hortícolas adicionales, los acaricidas y nematocidas usados para los fines antes mencionados incluyen 3,5-xilil metilcarbamato (XMC), toxinas de proteína cristalina producidas por *Bacillus thuringiensis* tales como *Bacillus thuringiensis aizawai*, *Bacillus thuringiensis israelensis*, *Bacillus thuringiensis japonensis*, *Bacillus thuringiensis kurstaki* y *Bacillus thuringiensis tenebrionis*, BPMC, compuestos insecticidas derivados de la toxina Bt, CPCBS (clorfenosona), DCIP (diclorodiisopropiléter), D-D (1,3-dicloropropeno), DDT, NAC, O-4-dimetilsulfamoilfenil O,O-dietil fosforotioato (DSP), O-etil O-4-nitrofenil fenilfosfonotioato (EPN), tripropilisocianurato (TPIC), acrinatrina, azadiractina, azinfos-metilo, acequinocilo, acetamiprida, acetoprol, acefato, abamectina, avermectina-B, amidoflomet, amitraz, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrina, alfa-endosulfano, alfa-cipermetrina, albendazol, aletrina, isazofos, isamidofos, isoamidofos, isoxationa, isofenfos, isoprocarb (MIPC), ivermectina, imiciafos, imidacloprida, imiprotrina, indoxacarb, esfenvalerato, etiofencarb, etiona, etiprol, etoxazol, etofenprox, etoprofos, etrinfos, emamectina, benzoato de emamectina, endosulfano, empentrina, oxamilo, oxidemetona-metilo, oxideprofos (ESP), oxibendazol, oxfendazol, oleato de potasio, oleato de sodio, cadusafos, cartap, carbarilo, carbosulfano, carbofurano, gamma-cihalotrina, xililcarb, quinalfos, kinopreno, quinometionato, cloetocarb,

clotianidina, clofentezina, cromafenozida,
clorantraniliprol, cloretoxifos, clordimeform, clordano,
clorpirifos, clorpirifos-metilo, clorfenapir, clorfensona,
clorfenvinfos, clorfluazurona, clorobencilato,
clorobenzoato, keltano (dicofol), salitiona, cianofos
(CYAP), diafentiurona, diamidafos, ciantraniliprol, teta-
cipermetrina, dienoclor, cienopirafeno, dioxabenzofos,
diofenolano, sigma-cipermetrina, diclofentiona (ECP),
cicloprotrina, diclorvos (DDVP), disulfotona, dinotefurano,
cihalotrina, cifenotrina, ciflutrina, diflubenzurona,
ciflumetofeno, diflovidazina, cihexatina, cipermetrina,
dimetilvinfos, dimetoato, dimeflutrina, silafluofeno,
ciromazina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno,
espirotetramato, espiromesifeno, sulfluramida, sulprofos,
sulfoxaflor, zeta-cipermetrina, diazinona, tau-fluvalinato,
dazomet, tiacloprida, tiametoxam, tiodicarb, tiociclam,
tiosultap, tiosultap-sodio, tionazina, tiometona, deet,
dielldrina, tetraclorvinfos, tetradifona,
tetrametilflutrina, tetrametrina, tebupirinfos,
tebufenozida, tebufenpirad, teflutrina, teflubenzurona,
demetona-S-metilo, temefos, deltametrina, terbufos,
tralopirilo, tralometrina, transflutrina, triazamato,
triazurona, triclamida, triclorfona (DEP), triflumurona,
tolfenpirad, naled (BRP), nitiazina, nitenpiram,
novalurona, noviflumurona, hidropreno, vaniliprol,
vamidotiona, parationa, parationa-metilo, halfenprox,
halofenozida, bistriflurona, bisultap, hidrametilnona,
hidroxipropilalmidón, binapacrilo, bifenazato, bifentrina,
pimetrozina, piraclofos, pirafluprol, piridafentiona,
piridabeno, piridalilo, pirifluquinazona, piriprol,
piriproxifeno, pirimicarb, pirimidifeno, pirimifos-metilo,
piretrinas, fipronilo, fenazaquina, fenamifos,
bromopropilato, fenitrotionna (MEP), fenoxicarb,
fenotiocarb, fenotrina, fenobucarb, fensulfotiona, fentiona

(MPP), fentoato (PAP), fenvalerato, fenpiroximato, fenpropatrina, fenbendazol, fostiazato, formetanato, butatiofos, buprofezina, furatiocarb, praletrina, fluacripirim, fluazinam, fluazurona, fluensulfona, fluciclohexurona, flucitrinato, fluvalinato, flupirazofos, flufenerim, flufenoxurona, flufenzina, flufenprox, fluproxifeno, flubrocitrinato, flubendiamida, flumetrina, flurinfeno, protiofos, protrifenbute, flonicamida, propafos, propargita (BPPS), profenofos, proflutrina, propoxur (PHC), bromopropilato, beta-ciflutrina, hexaflumurona, hexitiazox, heptenofos, permetrina, benclotiaz, bendiocarb, bensultap, benzoximato, benfuracarb, foxim, fosadona, fostiazato, fostietano, fosfamidona, fosfocarb, fosmet (PMP), polinactinas, formetanato, formotiona, forato, aceite de máquina, malationa, milbemicina, milbemicina-A, milbemectina, mecarbam, mesulfenfos, metomilo, metaldehído, metaflumizona, metamidofos, metam-amonio, metam-sodio, metiocarb, metidationa (DMTP), metilisotiocianato, metilneodecanamida, metilparationa, metoxadiazona, metoxiclor, metoxifenoazida, metoflutrina, metopreno, metolcarb, meperflutrina, mevinfos, monocrotofos, monosultap, lambda-cihalotrina, rianodina, lufenurona, resmetrina, lepimectina, rotenona, clorhidrato de levamisol, óxido de fenbutatina, tartarato de morantel, bromuro de metilo, hidróxido de triciclohexiltina (cihexatina), cianamida de calcio, polisulfuro de calcio, azufre y sulfato de nicotina.

[0157]

Los microbicidas agrícolas y hortícolas de ejemplo usados para los mismos fines que antes incluyen aureofungina, azaconazol, azitiram, acipetacs, acibenzolar, acibenzolar-S-metilo, azoxistrobina, anilazina, amisulbrom, ampropilfos, ametoctradina, alcohol alílico, aldimorf,

amobam, isotianilo, isovalediona, isopirazam, isoprothiolano, ipconazol, iprodiona, iprovalicarb, iprobenfos, imazalilo, iminoctadina, albesilato de iminoctadina, triacetato de iminoctadina, imibenconazol, uniconazol, uniconazol-P, echlomezol, edifenfos, etaconazol, etaboxam, etirimol, etem, etoxiquina, etridiazol, enestroburina, epoxiconazol, oxadixilo, oxicarboxina, 8-quinolinolato de cobre, oxitetraciclina, oxinato de cobre, oxpoconazol, fumarato de oxpoconazol, ácido oxolínico, octilinona, ofurace, orisastrobina, metam-sodio, kasugamicina, carbamorf, carpropamida, carbendazim, carboxina, carvona, quinazamida, quinacetol, quinoxifeno, quinometionato, captafol, captano, kiralaxilo, quinconazol, quintoceno, guazatina, cufraneb, cuproban, gliodina, griseofulvina, climbazol, cresol, kresoxim-metilo, clozolinato, clotrimazol, clobentiazona, cloraniformetano, cloranilo, clorquinox, cloropicrina, clorfenazol, clorodinitronaftaleno, clorotalonilo, cloroneb, zarilamida, salicilanilida, ciazofamida, pirocarbonato de dietilo, dietofencarb, ciclafuramida, diclocimet, diclozolina, diclobutrazol, diclofluanida, cicloheximida, diclomezina, diclorano, diclorofeno, diclona, disulfiram, ditalinfos, ditianona, diniconazol, diniconazol-M, zineb, dinocap, dinocetona, dinosulfona, dinoterbona, dinobutona, dinopentona, dipiritiona, difenilamina, difenoconazol, ciflufenamida, diflumetorim, ciproconazol, ciprodinilo, ciprofuram, cipendazol, simeconazol, dimetirimol, dimetomorf, cimoxanilo, dimoxistrobina, bromuro de metilo, ziram, siltiofam, estreptomicina, espiroxamina, sultropeno, sedaxano, zoxamida, dazomet, tiadiazina, tiadinilo, tiadifluor, tiabendazol, tioximida, tioclorfenfim, tiofanato, tiofanato-metilo, ticiofeno, tioquinox, quinometionato, tifulzamida, tiram, decafentina, tecnaceno, tecloftalam, tecoram, tetraconazol, debacarb, ácido

deshidroacético, tebuconazol, tebufloquina, dodicina, dodina, dodecilbencensulfonato bis-etilendiamina cobre (II) (DBEDC), dodemorf, drazoxolona, triadimenol, triadimefona, triazbutilo, triazóxido, triamifos, triarimol, triclamida, triciclazol, triticonazol, tridemorf, óxido de tributilestaño, triflumizol, trifloxistrobina, triforina, tolilfluanida, tolclofos-metilo, natamicina, nabam, nitrotal-isopropilo, nitroestireno, nuarimol, nonilfenolsulfonato de cobre, halacrinato, validamicina, valifenalato, proteína harpina, bixafeno, picoxistrobina, picobenzamida, bitionol, bitertanol, hidroxiisoxazol, hidroxiisoxazol-potasio, binapacrilo, bifenilo, piperalina, himexazol, piraoxistrobina, piracarbólida, piraclostrobina, pirazofos, pirametostrobina, piriofenona, piridinitrilo, pirifenox, piribencarb, pirimetanilo, piroxiclor, piroxifur, piroquilona, vinclozolina, famoxadona, fenapanilo, fenamidona, fenaminosulf, fenarimol, fenitropano, fenoxanilo, ferimzona, ferbam, fentina, fempiclonilo, fempirazamina, fenbuconazol, fenfuram, fenpropidina, fenpropimorf, fenhexamida, ftalida, butiobate, butilamina, bupirimato, fuberidazol, blasticidina-S, furametpir, furalaxilo, fluacripirim, fluazinam, fluoxastrobina, fluotrimazol, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, furcarbanilo, fluxapiroxad, fluquinconazol, furconazol, furconazol-cis, fludioxonilo, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, furfural, furmeciclox, flumetover, flumorf, proquinazida, procloraz, procimidona, protiocarb, protioconazol, propamocarb, propiconazol, propineb, furofanato, probenazol, bromuconazol, hexaclorobutadieno, hexaconazol, hexiltiofos, betoxazina, benalaxilo, benalaxil-M, benodanilo, benomilo, pefurazoato, benquinox, penconazol, benzamorf, pencicurona, ácido benzohidroxámico, bentalurona, bentiazol, bentiavalicarb-isopropilo,

pentiopirad, penflufeno, boscalida, fosdifeno, fosetilo, fosetil-Al, polioxinas, polioxorim, policarbamato, folpet, formaldehído, aceite de máquina, maneb, mancozeb, mandipropamida, miclozolina, miclobutanilo, mildiomicina, milneb, mecarbinzida, metasulfocarb, metazoxolon, metam, metam-sodio, metalaxilo, metalaxilo-M, metiram, isotiocianato de metilo, meptildinocap, metconazol, metsulfovax, metfuroxam, metominostrobin, metrafenona, mepanipirim, mefenoxam, meptildinocap, mepronilo, mebenilo, yodometano, rabenzazol, cloruro de benzalconio, cloruro de cobre básico, sulfato de cobre básico, microbicidas inorgánicos tales como plata, hipoclorito de sodio, hidróxido cúprico, azufre humectable, polisulfuro de calcio, hidrógeno-carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de sodio, azufre, anhídrido de sulfato de cobre, dimetilditiotiocarbamato de níquel, compuestos de cobre tales como 8-quinolinolato de cobre (oxina de cobre), sulfato de zinc y sulfato pentahidrato de cobre.

[0158]

Los herbicidas de ejemplo usados para los mismos propósitos que antes incluyen 1-naftilacetamida, 2,4-PA, 2,3,6-TBA, 2,4,5-T, 2,4,5-TB, 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 3,4-DA, 3,4-DB, 3,4-DP, 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, MCP, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, ioxinilo, aclonifeno, azafenidina, acifluorfen, aziprotrina, azimsulfurona, asulam, acetoclor, atrazina, atratona, anisurona, anilofos, aviglicina, ácido abscísico, amicarbazona, amidosulfurona, amitrol, aminociclopiraclor, aminopirralida, amibuzina, amiprofos-metilo, ametridiona, ametrina, alaclor, alidoclor, aloxidim, alorac, isourona, isocarbamida, isoxaclortol, isoxapirifop, isoxaflutol, isoxabeno, isocilo, isonorurona, isoproturona, isopropalina, isopolinato, isometiozina, inabenfide, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, imazaquina, imazapic, imazapir,

imazametapir, imazametabenz, imazametabenz-metilo,
imazamox, imazetapir, imazosulfurona, indaziflam,
indanofano, ácido indolbutírico, uniconazol-P, eglinazina,
esprocarb, etametsulfurona, etametsulfurona-metilo,
etalfluralina, etiolato, eticlozato-etilo, etidimurona,
etinofeno, etefona, etoxisulfurona, etoxifeno, etnipromida,
etofumesato, etobenzanida, epronaz, erbona, endotal,
oxadiazona, oxadiargilo, oxaziclomefona, oxasulfurona,
oxapirazona, oxifluorfenó, orizalina, ortosulfamurona,
orbencarb, cafenstrol, cambendiclor, carbasulam,
carfentrazona, carfentrazona-etilo, karbutilato,
carbetamida, carboxazol, quizalofop, quizalofop-P,
quizalofop-etilo, xilaclor, quinoclamina, quinonamida,
quinclorac, quinmerac, cumilurona, cliodinato, glifosato,
glufosinato, glufosinato-P, credazina, cletodim,
cloxifonac, clodinafop, clodinafop-propargilo,
clorotolurona, clopiralida, cloproxidim, cloprop,
clorbromurona, clofop, clomazona, clometoxinilo,
clometoxifeno, clomeprop, clorazifop, clorazina,
cloransulam, cloranocrilo, clorambeno, cloransulam-metilo,
cloridazona, clorimurona, clorimurona-etilo, clorsulfurona,
clortal, clortiamida, clortolurona, clornitrofenó,
clorfenac, clorfenprop, clorbufam, clorflurazol,
clorflurenol, clorprocarb, clorprofam, clormequat,
cloreturona, cloroxinilo, cloroxurona, cloropona,
saflufenacilo, cianazina, cianatrina, di-alato, diurona,
dietamquat, dicamba, ciclurona, cicloato, cicloxidim,
diclosulam, ciclosulfamurona, diclorprop, diclorprop-P,
diclobenilo, diclofop, diclofop-metilo, diclormato,
dicloralurea, diquat, cisanilida, disul, sidurona,
ditiopir, dinitramina, cinidona-etilo, dinosam,
cinosulfurona, dinoseb, dinoterb, dinofenato, dinoprop,
cihalofop-butilo, difenamida, difenoxurona, difenopenteno,
difenzoquat, cibutrina, ciprazina, ciprazol, diflufenicano,

diflufenzopir, dipropetrina, cipromida, ciperquat, gibberelina, simazina, dimexano, dimetaclor, dimidazona, dimetametrina, dimetenamida, simetrina, simetona, dimepiperato, dimefurona, cinmetilina, swep, sulglicapina, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfosulfurona, sulfometurona, sulfometurona-metilo, secbumetona, setoxidim, sebutilazina, terbacilo, daimurona, dazomet, dalapona, tiazaflurona, tiazopir, tiencarbazona, tiencarbazona-metilo, tiocarbazilo, tioclorim, tiobencarb, tidiazimina, tidiazurona, tifensulfurona, tifensulfurona-metilo, desmedifam, desmetrina, tetraflurona, tenilclor, tebutam, tebutiurona, terbumetona, tepraloxidim, tefuriltriona, tembotriona, delaclor, terbacilo, terbucarb, terbuclor, terbutilazina, terbutrina, topramezona, tralcoxidim, triaziflam, triasulfurona, tri-alato, trietazina, tricamba, triclopir, tridifano, tritac, tritosulfurona, triflusulfurona, triflusulfurona-metilo, trifluralina, trifloxisulfurona, tripropindano, tribenurona-metilo, tribenurona, trifop, trifopsime, trimeturona, naptalam, naproanilida, napropamida, nicosulfurona, nitralina, nitrofenó, nitrofluorfenó, nipiraclofenó, neburona, norflurazona, norurona, barbano, paclobutrazol, paraquat, paraflurona, haloxidina, haloxifop, haloxifop-P, haloxifop-metilo, halosafenó, halosulfurona, halosulfurona-metilo, picloram, picolinafenó, biciclopirona, bispiribac, bispiribac-sodio, pidanona, pinoxadeno, bifenox, piperofos, himexazol, piraclonilo, pirasulfotol, pirazoxifenó, pirazosulfurona, pirazosulfurona-etilo, pirazolato, bilanafos, piraflufenó-etilo, piriclor, piridafol, piritiobac, piritiobac-sodio, piridato, piriftalida, piributicarb, piribenzoxim, pirimisulfano, primisulfurona, piriminobac-metilo, piroxasulfona, piroxsulam, fenasulam, fenisofam, fenurona, fenoxasulfona, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxaprop-etilo,

fenotiol, fenoprop, fenobenzurona, fentiaprop, fenteracol, fentrazamida, fenmedifam, fenmedifam-etilo, butaclor, butafenacilo, butamifos, butiurona, butidazol, butilato, buturona, butenaclor, butroxidim, butralina, flazasulfurona, flamprop, furiloxifeno, prinaclor, primisulfurona-metilo, fluazifop, fluazifop-P, fluazifop-butilo, fluazolato, fluroxipir, fluotiurona, fluometurona, fluoroglicofeno, flurocloridona, fluorodifeno, fluoronitrofenno, fluoromidina, flucarbazona, flucarbazona-sodio, flucloralina, flucetosulfurona, flutiacet, flutiacet-metilo, flupirsulfurona, flufenacet, flufenicano, flufenpir, flupropacilo, flupropanato, flupoxam, flumioxazina, flumiclorac, flumiclorac-pentilo, flumipropina, flumezina, fluometurona, flumetsulam, fluridona, flurtamona, fluroxipir, pretilaclor, proxano, proglinazina, prociazina, prodiamina, prosulfalina, prosulfurona, prosulfocarb, propaquizafof, propaclor, propazina, propanilo, propizamida, propisoclor, prohidrojasmona, propirisulfurona, profam, profluazol, profluralina, prohexadiona-calcio, propoxicarbazona, propoxicarbazona-sodio, profoxidim, bromacilo, brompirazona, prometrina, prometona, bromoxinilo, bromofenoxim, bromobutide, bromobonilo, florasulam, hexacloroacetona, hexazinona, petoxamida, benazolina, penoxsulam, pebulato, beflubutamida, vernolato, perfluidona, bencarbazona, benzadox, benzipram, bencilaminopurina, benztiiazurona, benzfendizona, bensulide, bensulfurona-metilo, benzoilprop, benzobiciclona, benzofenap, benzofluor, bentazona, pentanoclor, bentiocarb, pendimetalina, pentoxazona, benfluralina, benfuresato, fosamina, fomesafeno, foramsulfurona, forclorfenurona, hidrazida maleica, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mesosulfurona, mesosulfurona-metilo, mesotriona, mesoprazina, metoprotrina, metazaclor, metazol,

metazosulfurona, metabenzthiazurona, metamitrona, metamifop, metam, metalpropalina, metiurona, metiozolina, metiobencarb, metildimrona, metoxurona, metosulam, metsulfurona, metsulfurona-metilo, metflurazona, metobromurona, metobenzurona, metometona, metolaclof, metribuzin, cloruro de mepiquat, mefenacet, mefluidida, monalida, monisourona, monurona, ácido monocloroacético, monolinurona, molinato, morfamquat, yodosulfurona, yodosulfurona-metil-sodio, yodobonilo, yodometano, lactofeno, linurona, rimsulfurona, lenacilo, rodetanilo, peróxido de calcio y bromuro de metilo.

[0159]

Los bioplaguicidas de ejemplo usados para los mismos propósitos que antes incluyen formulaciones virales tales como el virus de la polihedrosis nuclear (NPV), virus de granulosos (GV), virus de polihedrosis citoplásmica (CPV) y virus entomopox (EPV); plaguicidas microbianos usados como insecticida o nematocida, como *Monacrosporium phymatophagum*, *Steinernema carpocapsae*, *Steinernema kushidai* y *Pasteuria penetrans*; plaguicidas microbianos usados como un microbicida, como *Trichoderma lignorum*, *Agrobacterium radiobactor*, avirulentas *Erwinia carotovora* y *Bacillus subtilis*; y bioplaguicidas utilizados como un herbicida, tal como *Xanthomonas campestris*. Se puede esperar tal uso combinado del insecticida agrícola y hortícola de la presente invención con el bioplaguicida anterior como una mezcla se puede esperar para proporcionar el mismo efecto que anteriormente.

[0160]

Otros ejemplos de los bioplaguicidas incluyen predadores naturales tales como *Encarsia formosa*, *Aphidius colemani*, *Aphidoletes aphidimyza*, *Diglyphus isaea*, *Dacnusa sibirica*, *Phytoseiulus persimilis*, *Amblyseius cucumeris* y *Orius sauteri*; plaguicidas microbianos tales como *Beauveria*

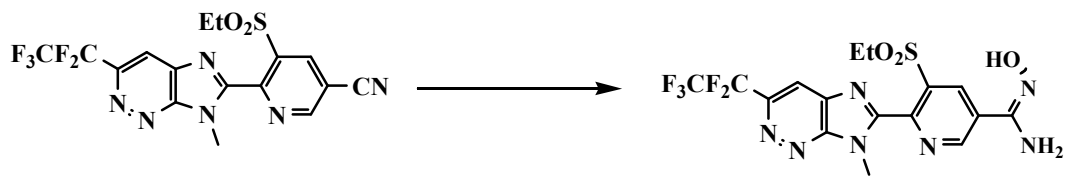
[0161]

EJEMPLOS

[0162]

Método de producción de N'-hidroxi-6-(3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazin-2-il)-5-(etilsulfonil)piridin-3-carboxamida

[Quím. 12]



90

columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (71 mg).

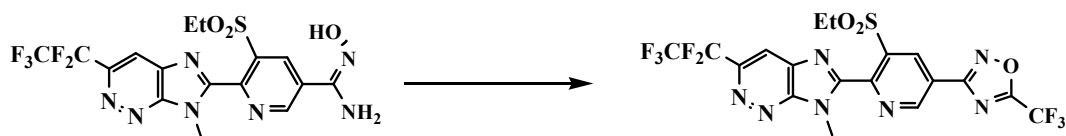
Rendimiento: 49%

[0163]

Ejemplo de producción 1-2

Método de producción de 3-{2-(3-Metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazin-2-il)-3-(etilsulfonil)piridin-5-il}-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol (compuesto número 1-41)

[Quím. 13]



N'-Hidroxí-6-(3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazin-2-il)-5-(etilsulfonil)piridin-3-carboxamida (53 mg, 0,11 mmol) se disolvió en tolueno (3 mL). A la solución, se añadió anhídrido trifluoroacético (0,11 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó al vacío. Se llevó a cabo la extracción de acetato de etilo, seguido por lavado con salmuera y secado sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (54 mg).

Rendimiento: 88%

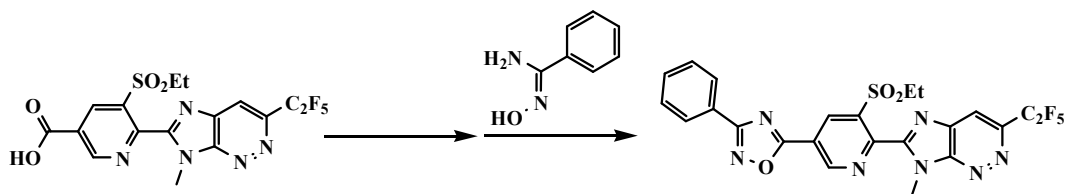
Propiedad física: punto de fusión 177 a 178 °C

[0164]

Ejemplo de producción 2

Método de producción de 5-{2-(3-Metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazin-2-il)-3-(etilsulfonil)piridin-5-il}-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (compuesto número 2-56)

[Quím. 14]



A una solución en THF (2 mL) de 2-(3-etilsulfonil-5-hidroxycarbonilpiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina (0,14 g), se añadieron cloruro de oxalilo (0,06 g) y una cantidad catalítica de DMF (N,N-dimetilformamida) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (3 mL). A la solución, se añadieron trietilamina (0,08 g) y benzamidoxima (0,05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en ácido acético (1 mL) y tolueno (2 mL). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

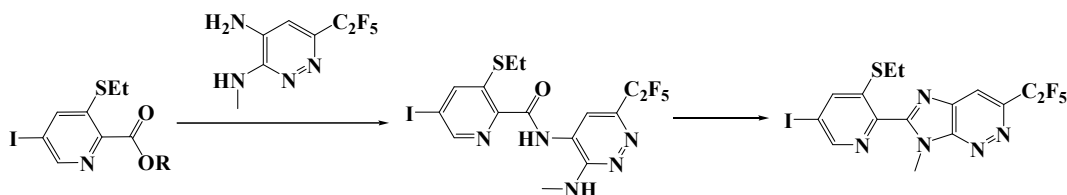
Propiedad física: punto de fusión 171 a 172 °C

[0165]

Ejemplo de referencia 1

Producción de 2-(3-Etiltio-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina

[Quím. 15]



A una solución en THF (240 mL) de 4-amino-3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina (17,9 g), hidruro de sodio (3,1 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la

mezcla se agitó hasta que no se formaron más burbujas. A continuación, se añadió una solución en THF (120 mL) de 3-etiltio-5-yodo-2-piridincarboxilato de etilo (25 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se dejó llegar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas. Una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico se añadió para ajustar el pH a 3 y se llevó a cabo una extracción de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró al vacío para dar un producto crudo con contenido de amida de ácido 3-etiltio-5-yodo-N-(3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazin-4-il)-2-piridincarboxílico.

[0166]

Ácido acético (40 mL) se añadió a una solución toluénica (300 mL) del producto crudo obtenido con anterioridad y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. Una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió al residuo y se llevó a cabo una extracción de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró al vacío. Pequeñas cantidades de éter metil t-butílico y hexano se añadieron al residuo y el sólido resultante se recolectó por filtración. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título (27 g).

Rendimiento: 71%

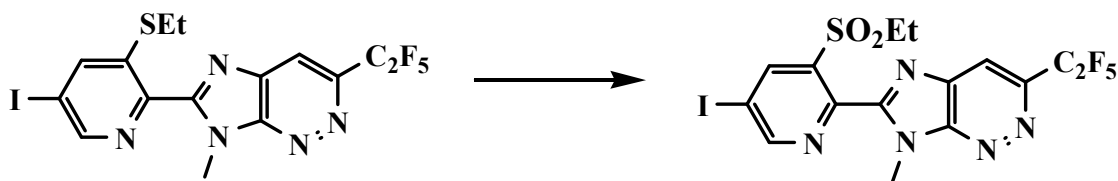
Propiedad física: punto de fusión 127 a 128 °C

[0167]

Ejemplo de referencia 2

Producción de 2-(3-Etilsulfonil-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina

[Quím. 16]



La 2-(3-etiltio-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina (395 mg, 0,766 mmol) obtenida en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en acetato de etilo (10 mL). A la solución, ácido m-cloroperoxibenzoico (450 mg, 2,2 Eq) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron varias gotas de FMSO (formaldehído dimetilditioacetal S-óxido) y trietilamina (1 mL). La mezcla se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (406 mg).

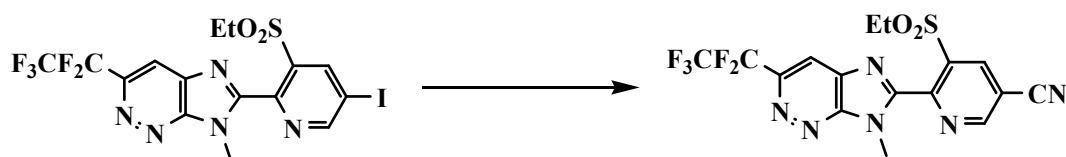
Rendimiento: 97%

[0168]

Ejemplo de referencia 3

Método de producción de 2-(3-Etilsulfonil-5-cianopiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina

[Quím. 17]



A una solución de piridina (10 mL) de 2-(3-etilsulfonil-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina (0,50 g, 0,91 mmol), se añadió CuCN (0,16 g, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0,32 g, 0,72 mmol).

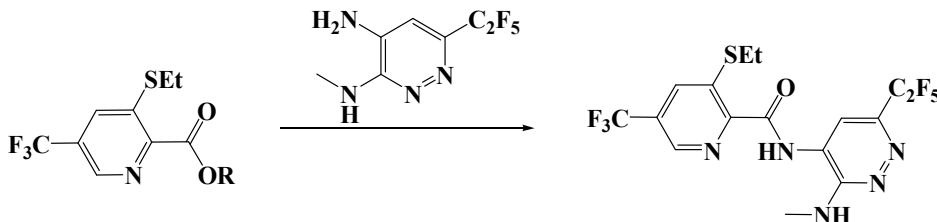
Rendimiento: 78%

[0169]

Ejemplo de referencia 4

Método de producción de amida de ácido 3-etiltio-5-trifluorometil-N-(3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazin-4-il)-2-piridincarboxílico

[Quím. 18]



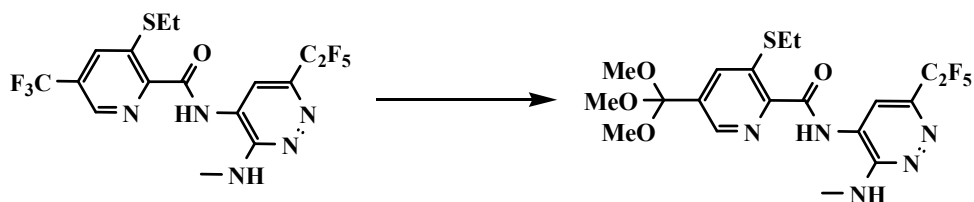
A una solución en tetrahidrofurano (240 mL) de 4-amino-3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina (17,9 g), hidruro de sodio (3,1 g) se añadió bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó hasta que no se formaron más burbujas. A continuación, se añadió una solución en tetrahidrofurano (120 mL) de 3-etiltio-5-trifluorometil-2-piridincarboxilato de etilo (25 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se dejó llegar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas. Una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico se añadió para ajustar el pH a 3 y se llevó a cabo una extracción de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego de concentró al vacío para dar el compuesto del título (30 g).

[0170]

Ejemplo de referencia 5

Método de producción de amida de ácido 3-etiltio-5-trimetoximetil-N-(3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazin-4-il)-2-piridincarboxílico

[Quím. 19]



A una solución metanólica (15 mL) de amida de ácido 3-etiltio-5-trifluorometil-N-(3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazin-4-il)-2-piridincarboxílico (6,9 g) obtenida en el Ejemplo de referencia 4, se añadió una solución al 28% de metóxido de sodio (28 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró, se añadió ácido clorhídrico diluido y se llevó a cabo una extracción de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego de concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7,4 g).

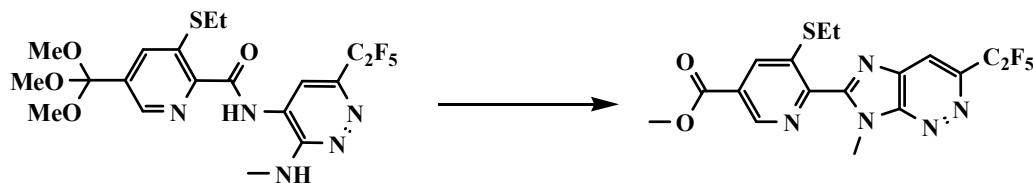
Propiedad física: ¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 4,93 (brs, 1H), 3,27 (d, 3H), 3,18 (s, 9H), 3,02 (q, 2H), 1,45 (s, 3H)

[0171]

Ejemplo de referencia 6

Método de producción de 2-(3-Etiltio-5-metoxicarbonilpiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina

[Quím. 20]



La amida de ácido 3-etiltio-5-trimetoximetil-N-(3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazin-4-il)-2-piridincarboxílico (7,4 g) se añadió a un solvente mixto de ácido acético (50 mL) y tolueno (50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se

dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (5,7 g).

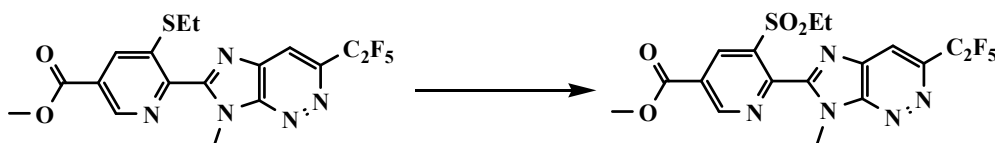
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,10 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,07 (q, 2H), 1,40 (t, 3H)

[0172]

Ejemplo de referencia 7

Método de producción de 2-(3-Etilsulfonil-5-metoxycarbonilpiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina

[Quím. 21]



2-(3-Etiltio-5-metoxycarbonilpiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina (5,7 g) se disolvió en acetato de etilo (50 mL). A la solución, se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico al 60% (7,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio se añadieron y se llevó a cabo una extracción de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego de concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6,0 g).

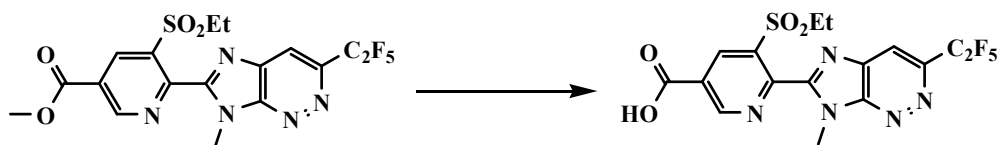
Propiedad física: punto de fusión 205 a 206 °C

[0173]

Ejemplo de referencia 8

Método de producción de 2-(3-Etilsulfonil-5-hidroxycarbonilpiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina

[Quím. 22]



A una solución etanólica (50 mL) de 2-(3-etilsulfonil-5-metoxycarbonilpiridin-2-il)-3-metil-6-pentafluoroetil-3H-imidazo[4,5-C]piridazina (5,0 g), se añadió una solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (3,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se concentró al vacío y el sólido residuo se disolvió en agua. Ácido clorhídrico 1 M se añadió bajo enfriamiento con hielo para ajustar el pH a 3 - 4. El sólido resultante se recolectó por filtración y luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego de concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,0 g).

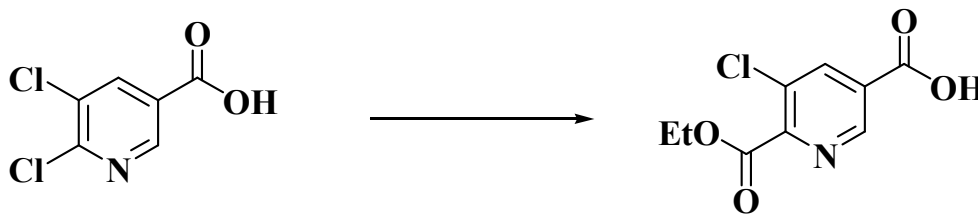
Propiedad física: punto de fusión 219 a 220 °C

[0174]

Ejemplo de referencia 9

Método de producción de ácido 5-cloro-6-etoxicarbonilnicotínico

[Quím. 23]



Un autoclave se cargó con una solución etanólica (60 mL) de ácido 5,6-dicloronicotínico (10 g, 52 mmol). A ello, se añadieron DPPB (2,2 g, 10 % en moles), trietilamina (14 g, 2,5 Eq) y PdCl₂(PPh₃)₂ (911 mg, 2,5 % en moles). La atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con monóxido de carbono (presión de CO, 4,0 MPa) y la mezcla se agitó a 135 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se

añadieron agua y ácido clorhídrico 3 N para acidificar la capa acuosa y la extracción de acetato de etilo se llevó a cabo varias veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró y el sólido residuo se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo (2:1) para dar el compuesto del título (10,9 g).

Rendimiento: 76%

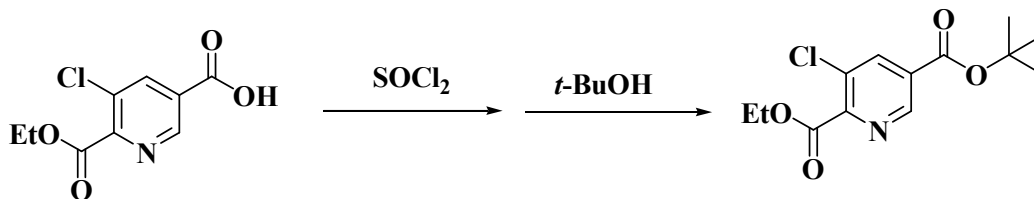
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,02 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 4,42 (dd, 2H), 1,33 (t, 3H)

[0175]

Ejemplo de referencia 10

Método de producción de éster ter-butílico de ácido 5-cloro-6-etoxycarbonilnicotínico

[Quím. 24]



El ácido 5-cloro-6-etoxycarbonilnicotínico (10,9 g, 47,6 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 9 se disolvió en tolueno (30 mL) y DMF (4 mL) se añadió a la solución. A continuación, cloruro de tionilo (11 g, 2 Eq) se añadió y la mezcla se calentó a 90 °C con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente y luego se concentró. En otro recipiente, una mezcla de t-butanol (35 mL, 10 Eq), THF (100 mL), diisopropiletilamina (50 mL, 7 Eq) y DMAP (4-dimetilaminopiridina) (6 g, 1 Eq) se preparó y a ello, el residuo concentrado se añadió lentamente bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A ello, se añadieron agua y acetato de etilo y la extracción se llevó a cabo varias veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El

producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (8,43 g).

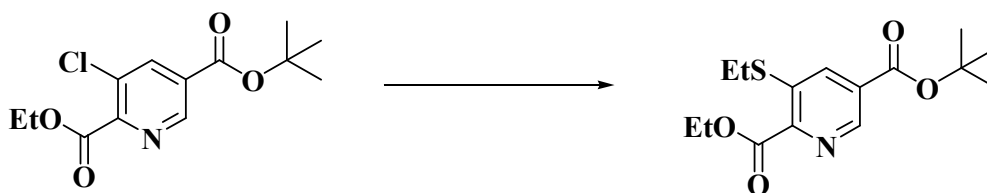
Rendimiento: 62%

Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 9,05 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 4,50 (dd, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,44 (t, 3H)

Ejemplo de referencia 11

Método de producción de éster ter-butílico de ácido 5-etiltio-6-etoxicarbonilnicotínico

[Quím. 25]



El éster ter-butílico de ácido 5-cloro-6-etoxicarbonilnicotínico (8,43 g, 21,65 mmol) se disolvió en DMF (100 mL). A la solución, se añadió etanotiolato de sodio (2,27 g, 1 Eq) lentamente bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A ello, se añadieron sucesivamente agua y ácido clorhídrico 0,5 N. Después de llevar a cabo varias veces la extracción de acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (6,17 g).

Rendimiento: 92%

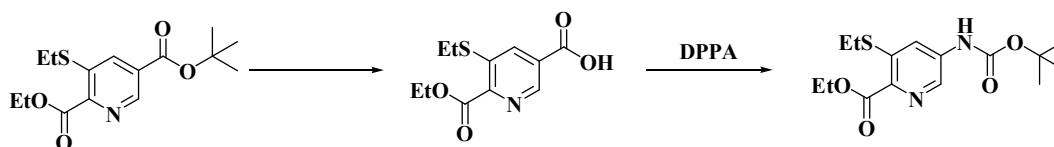
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,91 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 4,49 (dd, 2H), 2,99 (dd, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,45 (t, 3H), 1,40 (t, 3H)

[0176]

Ejemplo de referencia 12

Método de producción de éster etílico de ácido 3-etiltio-5-t-butoxicarbonilaminopicolínico

[Quím. 26]



El éster ter-butílico de ácido 5-etiltio-6-etoxycarbonilnicotínico (6,17 g, 19,9 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (30 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron tolueno y acetato de etilo al residuo y la mezcla se concentró otra vez. Al residuo, se añadieron t-butanol (100 mL), trietilamina (6,5 g, 3 Eq) y difenilfosforilazida (DPPA) (11,74 g, 2 Eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,63 g). Rendimiento: 56%

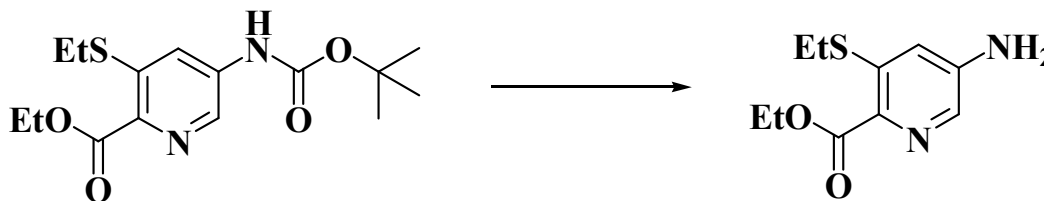
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,25 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,46 (dd, 2H), 2,97 (dd, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,44 (t, 3H), 1,41 (t, 3H)

[0177]

Ejemplo de referencia 13

Método de producción de éster etílico de ácido 5-amino-3-etiltiopicolínico

[Quím. 27]



Éster etílico de ácido 3-etiltio-5-t-butoxicarbonilaminopicolínico (670 mg, 2,06 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (30 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y agua, acetato de etilo y

carbonato de potasio se añadieron al residuo. Después de llevar a cabo varias veces la extracción de acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (358 mg).

Rendimiento: 77%

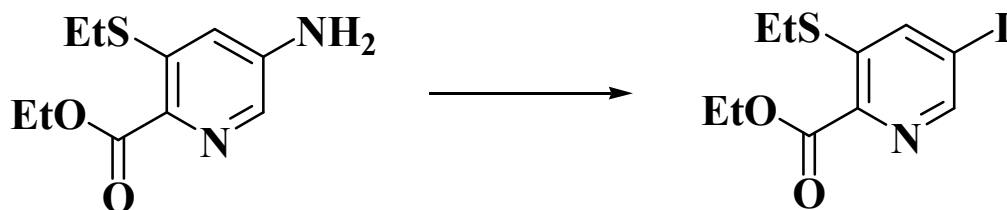
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,89 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,43 (dd, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,88 (dd, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,42 (t, 3H), 1,40 (t, 3H)

[0178]

Ejemplo de referencia 14

Método de producción de éster etílico de ácido 3-etiltio-5-yodopicolínico

[Quím. 28]



Éster etílico de ácido 5-amino-3-etiltiopicolínico (1 g, 4,44 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL). A la solución, se añadieron ácido trifluoroacético (500 mg, 1 Eq) y ácido p-toluensulfónico (2,6 g, 3 Eq) y la mezcla se enfrió en un baño de agua a aproximadamente 5 °C. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa (10 mL) de yoduro de potasio (2,25 g, 3 Eq) y nitrito de sodio (612 mg, 2 Eq) preparado en otro recipiente lentamente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa "hipo" (hiposulfito de sodio). Después de llevar a cabo varias veces la extracción de acetato de etilo, la capa orgánica se secó y luego se concentró. El producto crudo resultante se sometió

a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 51%

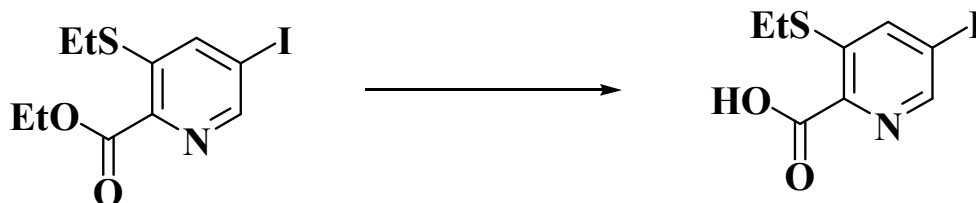
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,45 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,39 (t, 3H)

[0179]

Ejemplo de referencia 15

Método de producción de ácido 3-etiltio-5-yodopicolínico

[Quím. 29]



Éster etílico de ácido 3-etiltio-5-yodo-2-piridincarboxílico (761 mg, 2,26 mmol) se disolvió en etanol (5 mL) y se añadió una solución acuosa 3 N de hidróxido de sodio (1,2 mL, 1,5 Eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadieron agua y ácido clorhídrico 3 N. Después de llevar a cabo varias veces la extracción de acetato de etilo, la capa orgánica se secó y luego de concentró para dar el compuesto del título en un rendimiento cuantitativo.

Rendimiento: cuantitativo

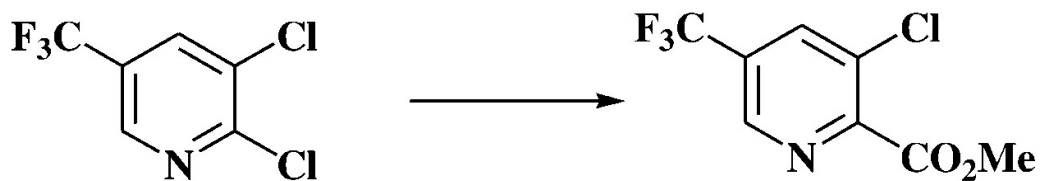
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 13,30 (brs, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 3,00 (dd, 2H), 1,24 (t, 3H)

[0180]

Ejemplo de referencia 16

Método de producción de éster metílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridincarboxílico

[Quím. 30]



Un autoclave de 200 mL se cargó con 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (30 g, 0,14 mol), trietilamina (21 mL, 0,15 mol, 1,1 Eq), $\text{PdCl}_2(\text{tpp})_2$ (0,97 g, 1,4 mmol, 1 % en moles), DPPB (1,4-bis(difenilfosfino)butano) (0,59 g, 1,38 mmol, 1 % en moles) y metanol (70 mL). La atmósfera en el sistema de reacción se reemplazó con monóxido de carbono a 3 MPa 3 veces. La reacción se inició con una presión inicial de 3,0 MPa a una temperatura de 85 °C y una velocidad de agitación de 600 rpm. Durante la reacción, el monóxido de carbono se añadió de modo apropiado de modo que la presión interna no pudiera caer a menos de 3,0 MPa y la temperatura se elevó en 10 °C por hora hasta alcanzar 115 °C. Después de detenerse la absorción de monóxido de carbono, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Esto se suspendió en acetato de etilo, la suspensión se filtró al vacío y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título (35,4 g).

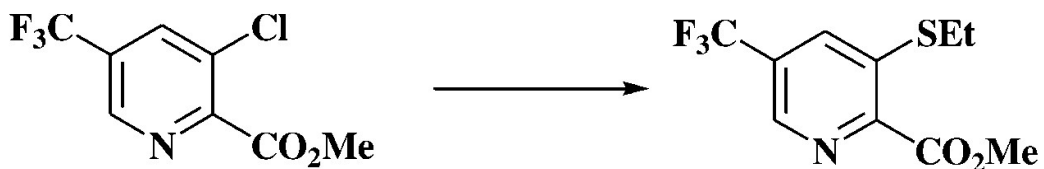
Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,65 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,99 (q, 2H), 1,43 (t, 3H)

[0181]

Ejemplo de referencia 17

Método de producción de éster metílico de ácido 3-Etiltio-5-trifluorometilpiridincarboxílico

[Quím. 31]



El éster metílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometilpiridincarboxílico (1 g, 4,1 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 16 se disolvió en DMF (4,1 mL). A la solución, se añadió etanotiolato de sodio al 80% (460 mg, 4,4 mmol, 1,1 Eq) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (818 mg, 3,1 mmol).

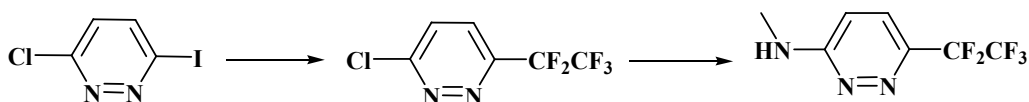
Rendimiento: 74%

[0182]

Ejemplo de referencia 18

Síntesis de 3-Metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina

[Quím. 32]



Bajo una atmósfera de argón, 3-cloro-6-yodopiridazina (7,2 g) sintetizada de acuerdo con el método descrito en la referencia previamente mencionada, yoduro de cobre (2,86 g), 1,10-fenantrolina (2,7 g) y una solución (aproximadamente 0,33 M, 80 mL) de un reactivo de bisfluoroalquilzinc en N-metilpirrolidona (NMP) preparado de acuerdo con el método descrito en Program and Abstracts of the 94th Spring Annual Meeting (presentación N.º 2B1-17, p. 1229) se mezclaron en un recipiente con agitación a 90 °C durante 40 minutos y luego se dejó enfriar hasta

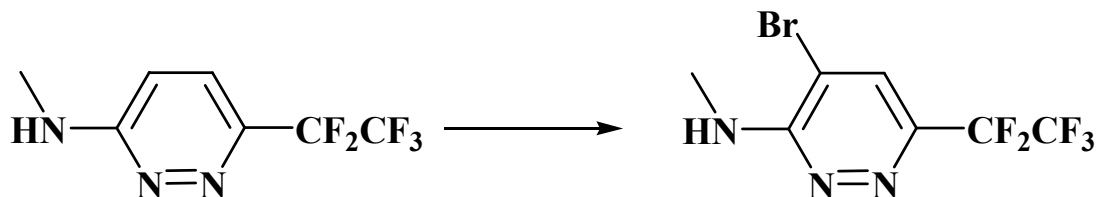
temperatura ambiente. En otro recipiente, una mezcla de THF (30 mL) y metilamina (30 mL de una solución 10 M de metilamina en metanol) se preparó y a ello, la mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6,36 g). Propiedad física: punto de fusión 141 a 143 °C

[0183]

Ejemplo de referencia 19

Síntesis de 4-Bromo-3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina

[Quím. 33]



3-Metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina (6,05 g) se disolvió en ácido acético (50 mL). A la solución, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (8,4 g) y la mezcla se calentó a 95 °C con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua al residuo. Esto se neutralizó con carbonato de potasio y la extracción de acetato de etilo se llevó a cabo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (6,16 g).

Rendimiento: 76%

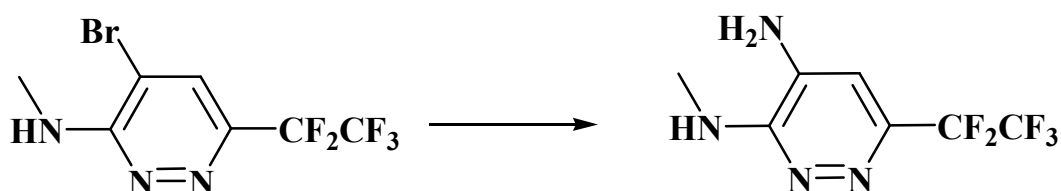
Propiedad física: punto de fusión 41 a 43 °C

[0184]

Ejemplo de referencia 20

Síntesis de 4-Amino-3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina

[Quím. 34]



Un autoclave se cargó sucesivamente con 4-bromo-3-metilamino-6-pentafluoroetilpiridazina (6,16 g), óxido de cobre (I) (1,44 g), NMP (30 mL) y una solución acuosa al 28% de amoníaco (30 mL), se purgó con argón y luego se selló. La mezcla en el autoclave se calentó a 80 °C con agitación durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,39 g). Rendimiento: 69%

Propiedad física: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 6,75 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,85 (s, 3H)

[0185]

De ahora en más, se muestran los ejemplos de formulación, pero la presente invención no se limita a ellos. En los ejemplos de formulación, "partes" significa partes en peso.

[0186]

Ejemplo de formulación 1

Compuesto de la presente invención 10 partes

Xileno	70 partes
N-metilpirrolidona	10 partes
Mezcla de polioxietilennonilfeniléter y alquilbencensulfonato de calcio de peso equivalente	10 partes

Los ingredientes anteriores se mezclan de modo uniforme para disolución para dar una formulación concentrada emulsificable.

[0187]

Ejemplo de formulación 2

Compuesto de la presente invención	3 partes
Arcilla en polvo	82 partes
Diatomita en polvo	15 partes

Los ingredientes anteriores se mezclan de modo uniforme y luego se pulverizan para dar una formulación pulverulenta.

[0188]

Ejemplo de formulación 3

Compuesto de la presente invención	5 partes
Mezcla de bentonita en polvo y arcilla en polvo	90 partes
Lignosulfonato de calcio	5 partes

Los ingredientes anteriores se mezclan de modo uniforme. Después de la adición de un volumen apropiado de agua, la mezcla se amasa, se granula y se seca para dar una formulación granular.

[0189]

Ejemplo de formulación 4

Compuesto de la presente invención	20 partes
Caolín y ácido silícico sintético en alta dispersión	75 partes
Mezcla de polioxietilennonilfeniléter y alquilbencensulfonato de calcio de peso equivalente	5 partes

Los ingredientes anteriores se mezclan de modo uniforme y luego se pulverizan para dar una formulación en polvo humectable.

[0190]

De ahora en más, se muestran ejemplos de ensayo relacionados con la presente invención, pero la presente invención no se limita a ellos.

[0191]

Ejemplo de ensayo 1

Prueba de efecto de control sobre *Myzus persicae*

Las plantas de repollo chino se plantaron en macetas de plástico (diámetro: 8 cm, altura: 8 cm), se propagaron pulgones verdes del duraznero (*Myzus persicae*) en las plantas, y se contó el número de pulgones verdes del duraznero sobrevivientes en cada maceta. Los compuestos heterocíclicos condensados ligados a heterociclo representados por la fórmula general (1) de la presente invención o sales de estos se dispersaron por separado en agua y se diluyeron a 500 ppm. Las dispersiones de agroquímicos se aplicaron al follaje de las plantas de repollo chino en maceta. Después de que las plantas se secaron al aire, las macetas se mantuvieron en un invernadero. A los 6 días después de la aplicación foliar, se contó el número de pulgones verdes del duraznero sobrevivientes en la planta de repollo chino en cada maceta, la tasa de control se calculó de acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación, y se evaluó el efecto de control de acuerdo con los criterios mostrados a continuación.

[0192]

[Mat. 1]

Tasa de control = $100 - \{(T \times Ca) / (Ta \times C)\} \times 100$

[0193]

Ta: el número de sobrevivientes antes de la aplicación foliar en una parcela de tratamiento

T: el número de sobrevivientes después de la aplicación foliar en una parcela de tratamiento

Ca: el número de sobrevivientes antes de la aplicación foliar en una parcela sin tratamiento

C: el número de sobrevivientes después de la aplicación en una parcela sin tratamiento

[0194]

Criterios

A: la tasa de control es del 100%.

B: la tasa de control es del 90 a 99%.

C: la tasa de control es del 80 a 89%.

D: la tasa de control es del 50 a 79%.

[0195]

Como resultado, los compuestos 1-2, 1-6, 1-29, 1-30, 1-34, 1-41, 1-42, 1-56, 1-62 y 2-56 de la presente invención mostraron el nivel de actividad evaluado como A.

[0196]

Ejemplo de ensayo 2

Prueba insecticida sobre *Laodelphax striatella*

Los compuestos heterocíclicos condensados ligados a heterociclo representados por la fórmula general (1) de la presente invención o sales de estos se dispersaron por separado en agua y se diluyeron hasta 500 ppm. Las plántulas de la planta de arroz (variedad: Nihonbare) se sumergieron en las dispersiones agroquímicos durante 30 segundos. Después de secar al aire, cada plántula se puso en un tubo de ensayo de vidrio por separado y se inoculó con diez larvas de tercer estadio de *Laodelphas striatella*, y luego los tubos de ensayo de vidrio se taparon con tapones de algodón. A los 8 días después de la inoculación, se contaron los números de larvas supervivientes y larvas muertas, se calculó la tasa de mortalidad corregida de

acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación, y el efecto insecticida se evaluó de acuerdo con los criterios mostrados más abajo.

[0197]

[Mat. 2]

Tasa de mortalidad corregida (%)

$$= 100 \times \frac{\text{Tasa de supervivencia en una parcela sin tratamiento} - \text{Tasa de supervivencia en una parcela de tratamiento}}{\text{Tasa de supervivencia en una parcela sin tratamiento}}$$

[0198]

Criterios

A: la tasa de control es del 100%.

B: la tasa de control es del 90 a 99%.

C: la tasa de control es del 80 a 89%.

D: la tasa de control es del 50 a 79%.

[0199]

Como resultado, los compuestos 1-2, 1-6, 1-29, 1-30, 1-34, 1-41, 1-42, 1-56, 1-62 y 2-56 de la presente invención mostraron el nivel de actividad evaluado como A.

[0200]

Ejemplo de ensayo 3

Prueba insecticida sobre *Plutella xylostella*

Los adultos de *Plutella xylostella* se liberaron sobre plántulas de repollo china y se dejan de poner huevos sobre estas. A los 2 días después de la liberación de los adultos, las plántulas de col china con huevos puestos se sumergieron durante aproximadamente 30 segundos en dispersiones agroquímicas diluidas a 500 ppm, cada uno de los cuales contenía un tipo diferente de compuesto heterocíclico condensado ligado a heterociclo representado por la fórmula general (1) de la presente invención como ingrediente activo. Después del secado al aire, las plántulas se mantuvieron en una cámara termostática a 25

°C. A los 6 días después del tratamiento de inmersión, se contó el número de larvas nacidas por parcela, la tasa de mortalidad se calculó de acuerdo con la fórmula que se muestra a continuación, y se evaluó el efecto insecticida de acuerdo con los criterios del Ejemplo de ensayo 2. Este ensayo se realizó en triplicado, utilizando 10 adultos de *Plutella xylostella* por parcela.

[0201]

[Mat. 3]

Tasa de mortalidad corregida (%)

$$= 100 \times (\text{Número de larvas nacidas en una parcela sin tratamiento} - \text{Número de larvas nacidas en una parcela de tratamiento}) / \text{Número de larvas nacidas en una parcela sin tratamiento}$$

[0202]

Como resultado, los compuestos 1-2, 1-6, 1-29, 1-30, 1-34, 1-41, 1-42, 1-56, 1-62 y 2-56 de la presente invención mostraron el nivel de actividad evaluado como A.

Aplicabilidad industrial

[0203]

El compuesto de la presente invención es muy efectivo para el control de un amplio rango de plagas agrícolas y hortícolas y, así, es de utilidad.